

Aus der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie der
Kliniken Essen-Mitte

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. A. du Bois

&

aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. S. Mahner

**BRCA-Mutation beim epithelialen Ovarialkarzinom:
Prävalenz und prognostische Bedeutung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Denise Angela Ban, geb. Tripon

aus Leverkusen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatlerin: *Priv. Doz. Dr. med. Beyhan Ataseven*

Mitberichterstatler: *Prof. Dr. Eva Grill, MPH*

Prof. Dr. Nina Ditsch

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: *Priv. Doz. Dr. med. Beyhan Ataseven*

Dekan: *Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel*

Tag der mündlichen Prüfung: *30.09.2021*

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	VI
1. Einleitung	7
1.1. Das epitheliale Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom (EOC)	7
1.1.1. Epidemiologie und Symptome	7
1.1.2. Risikofaktoren	8
1.1.3. Früherkennung, Diagnosemöglichkeiten und Präventionsoptionen	12
1.1.4. Stadieneinteilung	14
1.1.5. Therapie.....	15
1.1.6. Prognosefaktoren.....	23
1.2. Das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom auf Basis einer <i>BRCA</i> -Mutation	26
1.3. Gentestung.....	27
1.3.1. Historischer Rückblick und etablierte Testverfahren zur Genanalyse ...	27
1.3.2. Indikationen zur genetischen Beratung und Testung in Deutschland ...	29
2. Zielsetzung.....	31
3. Patienten und Methodik	32
3.1. Patientenkollektiv.....	32
3.1.1. Gynäkoonkologische Therapie an den Kliniken Essen Mitte	33
3.1.2. Genetische Beratung und Testung	33
3.1.3. Datenerfassung.....	36
3.1.4. Statistische Auswertung.....	37
4. Ergebnisse	38
4.1. Übersicht über die Gesamtkohorte	38
4.2. Prävalenz einer pathogenen Mutation in Abhängigkeit von der Erblichkeits-Checkliste	39
4.2.1. <i>BRCA</i> 1/2-Mutationen	39

4.2.2. <i>BRCA1/2</i> und andere Mutationen bei Patientinnen mit einer Genpanelanalyse	41
4.3. Patienten- und Tumorcharakteristik der Gesamtkohorte	43
4.3.1. Vergleich von Patientinnen mit/ohne <i>BRCA</i> -Mutation	45
4.4. Zusammenhang zwischen dem <i>BRCA</i> -Mutations-Status und dem intra-/perioperativen Outcome	48
4.5. Zusammenhang zwischen den klinischen Faktoren und der postoperativen Morbidität/Mortalität	50
4.6. Prognosefaktoren für das Progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben	53
4.6.1. Prognostische Faktoren für das Progressionsfreien Überleben	53
4.6.2. Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben	56
5. Diskussion	63
5.1. Die Prävalenz pathogener <i>BRCA1/2</i> -Mutationen bei singulärem Ovarialkarzinom	64
5.2. Relevante klinische Aspekte in der Therapie von Ovarialkarzinom-Patientinnen mit und ohne <i>BRCA</i> -Mutation	68
5.3. Prognostische Faktoren in der Therapie des Ovarialkarzinoms unter differenzierter Betrachtung des <i>BRCA</i> -Status	70
6. Zusammenfassung	80
7. Literaturverzeichnis	82
8. Abkürzungsverzeichnis	102
9. Tabellenverzeichnis	106
10. Abbildungsverzeichnis	108
11. Danksagung	109
12. Eidesstattliche Versicherung	110

Publikationen

Teile dieser Dissertationsarbeit wurden auf Kongressen vorgestellt und zur Publikation eingereicht:

- 1) Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in patients with primary epithelial ovarian cancer based on family history of breast and ovarian cancers using the German Checklist – a single center experience. Ataseven B., Tripon D., Harter P. et al. DKK 2020. Best abstract – oral presentation
- 2) „Prävalenz von BRCA1 and BRCA2 Mutationen bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom - Bildet die deutsche Checkliste zur Erfassung des Risikos für familiären Brust-/und Eierstockkrebs den Beratungsbedarf ausreichend ab?“ Ataseven B., Tripon D., Harter P., Rhiem K. et al. DGOG 2020. Best abstract – oral presentation
- 3) Prävalenz von *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom - Bildet die deutsche Checkliste für erblichen Brust- und Eierstockkrebs zur Erfassung des Risikos für familiären Brust-/und Eierstockkrebs den Beratungsbedarf ausreichend ab? Ataseven B., Tripon D., Rhiem K. et al
- 4) Clinical outcome in patients with primary epithelial ovarian cancer and germline *BRCA1/2*-mutation – real life data. Ataseven B., Tripon D., Schwameis R., Harter P., Rhiem K. et al.

1. Einleitung

1.1. Das epitheliale Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom (EOC)

1.1.1. Epidemiologie und Symptome

In Deutschland ist das Ovarialkarzinom mit 7350 Neuerkrankungen pro Jahr die achthäufigste Krebserkrankung der Frau und somit nach dem Endometriumkarzinom die zweithäufigste genitale Krebserkrankung [2]. Das mittlere Erkrankungsalter und das mittlere Sterbealter liegen bei 68 und 75 Jahren [2]. Bedingt durch mangelnde zielweisende Frühsymptome und auch durch die Tatsache, dass keine effektive Screeninguntersuchung vorliegt, wird die Erkrankung bei der Mehrheit der Patientinnen (75%) erst in einem deutlich fortgeschrittenen Tumorstadium (Fédération Internationale de Gynécologie d'Obstétrique (FIGO)-Stadium IIB-IV) diagnostiziert [3]. In nur 25-30% der Fälle kann die Diagnose in einem früheren und somit in einem prognostisch günstigeren Stadium (FIGO I-IIA) gestellt werden [3][4]. Daher lassen sich auch die ernüchternden fünf-Jahres-Überlebensdaten bei dieser Erkrankung erklären, welche im Jahre 2016 lediglich 43% betrug. Somit ist das Ovarialkarzinom (OC) mit einer Rate von 5,2% Todesfällen pro Jahr die fünfhäufigste Krebstodesursache der Frau in Deutschland [2][5]. In Bezug auf die Symptome vor Diagnosestellung zeigte eine prospektive Studie, in der Patientinnen befragt wurden, dass 36% der Ovarialkarzinom-Patientinnen weniger als zwei Monate, 24% zwei bis vier Monate und 22% der Frauen sechs bis zwölf Monate unspezifische Beschwerden hatten [6]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Symptome eher unspezifischer Natur sind, wie z.B. pelvine oder abdominale Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden (z.B. Meteorismus, Verdauungsprobleme) oder urologische Probleme. Andere Symptome können auch ein vaginaler Ausfluss und eine vermehrte vaginale Blutung sein [7].

1.1.2. Risikofaktoren

1.1.2.1. *Nicht-hereditäre Risikofaktoren*

Wie bereits erwähnt tritt das Ovarialkarzinom mit einem Median von 68 Jahren im höheren Alter auf [2], sodass das Alter, wie bei vielen anderen Malignomen, eher als ein „natürlicher“ Risikofaktor gewertet werden kann [8]. Darüber hinaus werden weitere Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines EOCs assoziiert. Darunter zählen eine hohe Anzahl an Ovulationen, Infertilität [9] und Adipositas [9][10][11]. Insbesondere wird bei Patientinnen mit einer Endometrioseanamnese das Risiko für die Entstehung eines klarzelligen (Odds Ratio 3,05) und endometrioiden Histotyps (Odds Ratio 2,04) auf eine Standard Incidence Ratio (SIR) zwischen 1,43 bis 4,2 angegeben [12][13][14]. Kontrovers diskutiert wird, ob die Hormonersatztherapie ein weiterer potentieller Risikofaktor für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms ist [15]. Aus diesem Grund ist es erforderlich, die Patientinnen vor einer solchen Therapie darüber aufzuklären [16][17]. Im Gegensatz hierzu werden auch protektive Faktoren aufgeführt, wie eine Sterilisation [18][19], die Einnahme von oralen Kontrazeptiva [20] und eine lange Stillperiode [9].

1.1.2.2. *Hereditäres Ovarialkarzinom*

Ein bedeutender Risikofaktor für das Entstehen eines epithelialen Ovarialkarzinoms ist die genetische Veranlagung und die Anzahl der betroffenen Familienmitglieder, deren Erkrankung zu einem bestimmten hereditären Tumorsyndrom gehört. In 25,8% aller Fälle wird davon ausgegangen, dass die Karzinomerkrankung auf Grund einer genetischen Mutation in einem der Risikogene entsteht [21]. Besonders erwähnenswert sind dabei Genveränderungen des „Hereditären Mamma-Ovarialkarzinom-Syndroms“ (HBOC) in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*, Genmutationen, die mit dem Lynch-Syndrom (*EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*) einhergehen sowie Mutationen in den Genen *RAD51D*, *RAD51C* und das *BRIP1* [21][22][23]. In den nachfolgenden Kapiteln wird detaillierter zu den entsprechenden Genen und Syndromen Stellung bezogen.

1.1.2.2.1. BRCA-Mutation

Die *Breast Cancer 1, early-onset(BRCA1)*- und *Breast Cancer 2, early-onset(BRCA2)*- Gene wurden 1994 und 1995 entdeckt [24][25]. Das *BRCA1*-Gen ist auf Chromosom 17 lokalisiert und besteht aus 24 Exons. Das dazugehörige Protein besteht aus 1863 Aminosäuren und hat ein Gewicht von 220 kD [24]. Das *BRCA2*-Gen befindet sich auf Chromosom 13, umfasst 27 Exons und codiert ein Protein aus 3418 Aminosäuren mit einem Gewicht von 384 kD [26][27].

Die *BRCA1*- und *BRCA2*-Gene werden als Tumorsuppressorgene kategorisiert, die insbesondere eine wichtige Bedeutung in der DNA-Reparatur und der Genexpressionsregulierung haben. Ferner steht fest, dass diese beiden Gene auf die Integrität des Genoms, die Zelldifferenzierung und das Zellwachstum einwirken [28].

Das Risiko zur Entwicklung eines Ovarial- und/oder Mammakarzinoms steigt signifikant im Falle einer pathogenen Genmutation an. Statistisch betrachtet beträgt das Risiko für eine Frau mit einer *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-Mutation ca. 40% bzw. ca.11-18% bis zum Erreichen des 70. Lebensjahrs an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [29][30][31]. Je nach Mutation liegt das Risiko für das Entstehen eines Mammakarzinom bei bis zu 80% [32].

Genetische Mutationen können somatisch bedingt sein oder als Keimbahnmutation auftreten. 14% aller Ovarialkarzinome entstehen auf Grund einer Keimbahnmutation [29]. Typisch dafür ist ein frühes Erkrankungsalter, die Koinzidenz eines Mammakarzinoms bei der Betroffenen selbst und/oder eine erhöhte Prävalenz an Ovarial- und Mammakarzinomen in der Familie [27]. Einem autosomal-dominantem Erbgang folgend, beträgt die Wahrscheinlichkeit 50% das Gen an seine Nachkommen zu übertragen [33][34].

Ein Genmerkmal besteht aus zwei Allelen. Pathomechanisch führt eine hereditäre bzw. somatische *BRCA1/2*-Mutation in einem Allel noch zu keiner Funktionseinschränkung des Tumorsuppressorgens. Erst wenn das zweite Allel auf Grund eines „second hit“ seine Funktion verliert („loss of heterozygosity“), führt dies zu einer Proteinfehlbildung. Daraus resultiert eine Häufung von genetischen Fehlern, was Folge der Tumorerkrankung ist. Gründe für einen „second hit“ können verschiedene Faktoren sein, darunter gehören die Ernährung, der Lebensstil so wie Umwelteinflüsse, toxische Stoffe oder Strahlenbelastung [27][35][36][37].

Bereits 2000 verschiedene *BRCA* Mutationen sind bekannt (Breast Cancer Mutation Data). Diese Genveränderungen können sowohl in den kodierenden Abschnitten der DNA (Exons) als auch in den nichtkodierenden Abschnitten (Introns) liegen. Durch Deletionen bzw. Insertionen kann es zu einer Nonsense-Mutation kommen. Dies führt zu einem abrupten Abbruch der Aminosäureabfolge, wodurch entweder das Protein mangelhaft entstehen kann oder Fehler beim Splicing auftreten können. Ebenfalls sind durch Deletionen bzw. Insertionen Frameshift-Mutation möglich, was zu einer Verschiebung des „Leserasters“ führt. Dadurch geht ein grundsätzlich anderes Protein hervor. Seltener sind Missense-Mutationen, die auf einer Punktmutation beruhen, wodurch es zum Einbau einer anderen Aminosäure kommt [35].

1.1.2.2.2. Lynch-Syndrom

In 0,5-2% aller Ovarialkarzinome liegt ein Lynch-Syndrom (Hereditäres Nonpolypöses Kolorektales Karzinom (HNPCC)) vor. Hier liegen (Keimbahn-) Mutationen in einer der sogenannten Mismatch-Reparatur-Gene (*EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*), welche ebenfalls autosomal-dominant vererbt werden. Die Prävalenz für eine Mutation der Lynch-Gene in der Normalbevölkerung wird auf 1:600 geschätzt und ist für ca. 1-3% aller Kolonkarzinome verantwortlich [29][22][38][39]. Das Risiko für diverse Tumorerkrankungen steigt im Falle einer Mutation abhängig vom betroffenen Gen signifikant an. Dies gilt auch insbesondere für Tumore des weiblichen Genitals (s. Tabelle 1) [40][41][42][43].

Tabelle 1 Das Erkrankungsrisiko an einem Endometrium- bzw. Ovarialkarzinom zu erkranken in Abhängigkeit der betroffenen Genmutation [40][41][42][43]

	Erkrankungsrisiko in %					
Tumor	Normalbevölkerung	<i>EPCAM</i> -Mutation	<i>MLH1</i> -Mutation	<i>MSH2</i> -Mutation	<i>MSH6</i> -Mutation	<i>PMS2</i> -Mutation
Endometriumkarzinom	2,7	25-60	57-66	21	17-44	15
Ovarialkarzinom	1,6	4-12	20	33	1	-

1.1.2.2.3. Sonstige Gen-Mutationen

Neben den bisher erwähnten Genen können pathogene Mutationen, insbesondere in den Genen *RAD51C/D* und *BRIP1*, zu einer signifikanten Risikoerhöhung für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms führen (Tabelle 2) [44][45]. Veränderungen in den Tumorsuppressorgenen *RAD51C* und *RAD51D* sollen mit einem sechs- bzw. zwölffach erhöhten Risiko zu einer erhöhten Inzidenz an EOCs, insbesondere eines High-grade serösen Ovarialkarzinoms (HGSOC), führen [46][47][48][49][50].

Ein weiteres wichtiges Tumorsuppressorgen ist das *BRIP1* (*BRCA1*-interacting protein 1) [51][52]. Es bindet direkt an der *BRCA1-BRCT* (*BRCA1*-C-Terminal) Domäne und ist gemeinsam mit *BRCA1* an DNA-Reparaturmechanismen beteiligt. Eine mutagene Veränderung ist assoziiert mit einem acht- bis elffach erhöhten Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms [53][54].

Tabelle 2 Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines EOCs laut Deutschem Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs [55], verglichen zu den Ergebnissen von Domchek et al. [56]

Gen	Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines EOCs laut Deutschem Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs (Stand Mai 2017)	Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines EOCs laut Domchek et al. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer (Stand 2019)
<i>ATM</i>	Beurteilung nicht hinreichend möglich	<3 %
<i>BRCA1</i>	35-59 %	>10 %
<i>BRCA2</i>	11-17 %	>10 %
<i>BRIP1</i>	ca.5 % bis zum 70.Lebensjahr	>10 %
<i>CHEK2</i>	Risiko nicht signifikant	Risiko nicht signifikant
<i>MLH1</i>	Keine Stellungnahme dazu	>10 %
<i>MSH2</i>	Keine Stellungnahme dazu	>10 %
<i>MSH6</i>	Keine Stellungnahme dazu	>10 %
<i>PMS2</i>	Keine Stellungnahme dazu	Beurteilung nicht hinreichend möglich
<i>PALB2</i>	Beurteilung nicht hinreichend möglich	3 %
<i>RAD51C</i>	ca. 10 %	>5 %
<i>RAD51D</i>	ca. 10 %	>10 %

1.1.3. Früherkennung, Diagnosemöglichkeiten und Präventionsoptionen

1.1.3.1. *Früherkennung*

Eine suffiziente Screeningmethode zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms konnte bisher weder für die Normalbevölkerung, noch für Risikogruppen (z.B. Mutationsträgerinnen) aufgezeigt werden. Weder die Ultraschalldurchführung, noch die Bestimmung von Tumormarkern, noch weitere diagnostische Verfahren haben sich bislang darin bewährt, die Erkrankung frühzeitig und verlässlich zu detektieren [57][58][59][60][61]. Aus diesem Grund existiert derzeit weltweit kein Früherkennungsscreeningprogramm [23].

1.1.3.2. *Sonographische Untersuchung*

Die Vaginalsonographie stellt bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom die einfachste und kostengünstigste Methode dar. Allerdings ist die Sensitivität und Spezifität mit 73-84,9 % und 98,2 % bzw. mit 86,4 % und 98,8 % nicht optimal [58][59][62]. Um eine Vereinheitlichung der Methodik und Befunderhebung zu schaffen, wurden die International Ovarian Tumor Analysis(IOTA)-Kriterien eingeführt. Es handelt sich dabei um zehn sonographische Merkmale [63], durch die der Untersucher den sonographischen Befund standardisiert beurteilen kann [64][65][66].

1.1.3.3. *Cancer-Antigen 125*

Das Cancer-Antigen 125 (CA-125) ist ein Glykoprotein, das zum einen im Amnion, in den Derivaten des Zölomepithels (der Pleura, des Perikards und des Peritoneum), zum anderen im Endometrium, in der Endozervix und im Tubenepithel exprimiert wird [67]. Ein erhöhter Serumwert kann unterschiedliche Ursachen haben. Beispiele für maligne Geschehen sind Neoplasien des Endometriums, des Pankreas, der Lunge und des Gastrointestinaltraktes [68][69][70]. Auch benigne Ursachen wie Adnexitis, Infektionen im Beckenbereich, Endometriose, gutartige Tumore des Ovars [71], Erkrankungen der Lunge z.B. Pleuraergüsse, Erkrankungen des Herzens [69] oder auch Erkrankungen des Leberparenchyms [72] können zur Erhöhung des CA-125 Spiegels führen. Zudem können auch physiologische Ursachen eine Erhöhung des Tumormarkers bedingen. Darunter fallen beispielsweise Schwangerschaften, die

Menstruation oder der Zeitpunkt des Klimakteriums [71]. Somit eignet sich auch der Tumormarker CA-125 nicht zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms.

1.1.3.4. Weitere diagnostisch bildgebende Verfahren

Bei klinischem Verdacht auf ein Ovarialmalignom bzw. zur besseren differentialdiagnostischen Einschätzung sollten weiterführende diagnostische Methoden nach kritischer Indikationsbewertung herangezogen werden (beispielsweise die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET)) [23]. Die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten der Untersuchungsmethoden sind in Tabelle 3 dargestellt. Im klinischen Alltag wird insbesondere zur Einschätzung der Operabilität die computertomographische Untersuchung meist favorisiert.

Tabelle 3 Die diagnostischen Untersuchungsmethoden und deren Sensitivität bzw. Spezifität [73]

Diagnostische Untersuchungsmethode	Sensitivität in %	Spezifität in %
PET/CT	91,6	81,6
CT bzw. MRT	82,5	63,6
Dopplersonographie	79,5	75,9

1.1.3.5. Präventionsoptionen

Für die Allgemeinbevölkerung sind keine Präventionsmethoden bekannt, durch deren Umsetzung die Entstehung eines Ovarialkarzinoms effektiv verhindert werden könnte. Es zeigte sich allerdings, dass die Einnahme von Kontrazeptiva zu einer signifikanten Risikoreduktion der Tumorerkrankung führt [74], eine Beobachtung, die sich auch bei *BRCA1/2*-Trägerinnen bestätigen ließ [75]. Auch führen Sterilisation durch Tubenligatur [18] sowie Parität und Laktation [76] zu einer Risikosenkung in der Allgemeinbevölkerung [23]. Die effektivste Form der Prävention bei Hochrisikopatientinnen stellt jedoch die beidseitige Adnexektomie dar. Bislang wird dadurch das mögliche Tumorrisiko am effektivsten gesenkt [23] und die Gesamtmortalität um mindestens 75% reduziert [32][77]. Der Zeitpunkt der Adnexektomie wird aktuell nicht mehr wie in der Vergangenheit mit dem Erreichen des 40. Lebensjahres und abgeschlossener Familienplanung fixiert, sondern kann auch deutlich früher erfolgen [23].

1.1.4. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms erfolgt gemäß der Classification of Malignant Tumors (TNM-Klassifikation) von der Union Internationale Contre Le Cancer(UICC)- [78] und gemäß der Fédération Internationale de Gynécologie d'Obstétrique(FIGO)- Einteilung [79][80] (Tabelle 4).

Tabelle 4 TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumore von Ovar, Tube und Peritoneum [78][79][80]

TNM	FIGO	Definition
T1 N0 M0	I	Auf Ovar oder Tube beschränkt
T1a N0 M0	IA	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) od. eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- od. Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b N0 M0	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) od. beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- od. Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c N0 M0	IC	Tumor befällt ein od. beide Ovarien od. Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1 N0 M0	IC1	Iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2 N0 M0	IC2	Präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur od. Tumor auf der Ovar- od. Tubenoberfläche
T1c3 N0 M0	IC3	Maligne Zellen im Aszites od. in der Spülzytologie nachweisbar
T2 N0 M0	II	Tumor befällt ein od. beide Ovarien od. Tuben mit zytologisch od. histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken od. primäres Peritonealkarzinom
T2a N0 M0	IIA	Ausbreitung u./od. Tumorimplantate auf Uterus u./od. Tuben u./od. Ovarien
T2b N0 M0	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 N0 M0 und/oder T1/2 N1 M0	III	Tumor befällt ein od. beide Ovarien od. Tuben od. primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch od. histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens u./od. retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (LK-Met.)
T1/2N1M0	IIIA1	Ausschließlich retroperitoneale LK-Met.
	IIIA1i	Metastasen ≤ 10 mm
	IIIA1ii	Metastasen > 10 mm
T3a2N0/1M0	IIIA2	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit od. ohne retroperitoneale LK-Met.
T3bN0/1M0	IIIB	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit od. ohne retroperitoneale LK-Met.
T3cN0/1M0	IIIC	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit od. ohne retroperitoneale LK-Met.; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel u./od. die Milzkapsel ein
T1-3N0/1M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen (Met.)
	IVA	Pleuraerguß mit positiver Zytologie
	IVB	Parenchymale Met. der Leber u./od. der Milz, Met. in/ außerhalb des Abdomens (AD) gelegenen Organen (einschließlich inguinaler LK-Met. u./od. anderer außerhalb des AD gelegener LK-Met)

1.1.5. Therapie

Die Primärtherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms basiert auf zwei wichtigen Säulen: der Operation (Staging-OP oder Debulking-OP, stets mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion) und der Systemtherapie (basierend je nach Tumorstadium auf einer Platin/Taxan-haltigen Chemotherapie und ggf. zielgerichteter Erhaltungstherapien) [23]. Aktuell wurde von den europäischen Fachgesellschaften eine umfassende Konsensusempfehlung zur Behandlung des Ovarialkarzinoms veröffentlicht [81].

1.1.5.1. *Operative Therapie*

1.1.5.1.1. Frühstadien (FIGO I-IIA)

Im Frühstadium handelt es sich um eine auf das Becken beschränkte Erkrankung, welche bei 25-30% der Patientinnen bei Erstdiagnose vorliegt. Wichtig ist vor allem hier das adäquate chirurgische Staging, da zusätzliche mikroskopische/makroskopische Tumormanifestationen zu einem Upstaging führen und dies im weiteren bedeutende Auswirkungen auf die nachgeschaltete Systemtherapie hat.

Folgende operative Schritte werden in der aktuellen S3-Leitlinie (Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumore) empfohlen [23]:

Zugangsweg: Langsschnittlaparotomie:

1. Eine explorative Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
2. Eine peritonealzytologische Probenentnahme
3. Peritonealbiopsien aus allen auffälligen, aber auch unauffälligen Lokalisationen (aus verschiedensten Regionen z.B. dem Douglas-Raum, dem Blasenperitoneum, den Beckenwänden, den parakolischen Rinnen und den Zwerchfellkuppen bds.)
4. Die Adnexextirpation bds. und die Hysterektomie, dabei ggf. ein extraperitoneales Vorgehen
5. Eine infragastrische (oder infrakolische) Omentektomie
6. Zusätzliche Durchführung einer Appendektomie bei muzinösem oder unklarem Tumortyp
7. Eine bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp)

Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen stellt stets eine individuelle Entscheidung dar und kann bei ausgewählten Patientinnen mit Kinderwunsch und niedrigem Rezidivrisiko erwogen werden [23].

1.1.5.1.2. Fortgeschrittene Stadien (FIGO IIB-IV)

Das Ziel der Operation im fortgeschrittenen Stadium ist die Erzielung einer makroskopischen Komplettresektion, hierzu sind meist multiviszzerale Eingriffe (z.B. komplette Deperitonealisierung, Resektion von Dünn-/Dickdarm, Milz, Pankreas u.v.m.) erforderlich [82][83]. In verschiedenen retrospektiven Studien und Metaanalysen konnte die Bedeutung des Tumorrestes bzw. der Tumorfreiheit auf das Gesamtüberleben der Patientinnen gezeigt werden [82][84][85][86][87][88]. Der optimale Zeitpunkt einer Debulking-Operation (Primär-Debulking versus Intervall-Debulking nach neoadjuvanter Chemotherapie) wird weltweit kontrovers diskutiert. Zwei randomisierte Studien (EORTC¹/CHORUS²) [89][90], die den Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-Debulking-Operation mit der herkömmlichen Herangehensweise (primäre Debulking-Operation gefolgt von platin-haltiger Systemtherapie) überprüften, haben keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Patientinnen aufweisen können. Allerdings stehen diese beiden Studien unter großer methodischer und fachlich-operativer Kritik in Bezug auf die operative Qualität und Radikalität [82][85][91][92]. Zur finalen Beantwortung des optimalen Zeitpunktes wurde von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO) die TRUST-Studie³ initiiert, welche an ausschließlich qualitativ hochspezialisierten Zentren rekrutiert wurde. Patientinnen mit einem operablen fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wurden entweder primär operiert und dann anschließend an die Systemtherapie angeschlossen, oder es wurde zunächst eine neoadjuvante Therapie (meist drei Zyklen) durchgeführt und die Operation im Sinne einer Intervall-Debulking-OP geplant. Im Anschluss an die Intervall-OP wurde der restliche Anteil der Systemtherapie vervollständigt. Die Studie ist (Stand Juni 2020) voll rekrutiert, Effektivitätsdaten sind noch keine bisher publiziert.

¹ Chemotherapy Plus Surgery in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer, NCT00003636

² Timing of Surgery and Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer NCT00075712

³ Trial on Radical Upfront Surgery in Advanced Ovarian Cancer NCT02828618

Bezogen auf den therapeutischen Nutzen einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie konnte die LION-Studie⁴ Klarheit schaffen. In dieser Studie wurde gezeigt, dass bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ohne einen klinischen bzw. radiologischen Hinweis auf Lymphknotenmetastasen eine ergänzende systematische pelvine/paraaortale Lymphonodektomie nach Erzielung einer makroskopischen intraabdominalen Tumorfreiheit keinen zusätzlichen Überlebensvorteil aufzeigt. Im Gegenteil, die Komplikationsraten waren durch eine systematische Lymphonodektomie deutlich erhöht [93]

1.1.5.2. Systemtherapie

1.1.5.2.1. Chemotherapie

1.1.5.2.1.1. Chemotherapie des frühen Ovarialkarzinoms (FIGO I-IIA)

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie und der aktuellen European Society for Medical Oncology(ESMO) - European Society of Gynaecological Oncology(ESGO)–Leitlinie wird im Frühstadium mit Ausnahme von Patientinnen im Stadium FIGO IA/G1 [23][81] eine adjuvante platin-basierte Chemotherapie empfohlen [23][94][95]. Der zusätzliche Benefit, eine Kombination mit einem taxan-haltigen Regime, wird weiterhin kontrovers diskutiert [23][81].

1.1.5.2.1.2. Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO IIB-IV)

Bereits Mitte der 1980er Jahre konnte durch die Studien Gynecologic Oncology Group(GOG)-111⁵ [96] und OV-10⁶ [97] gezeigt werden, dass durch die Kombination von Cisplatin und Paclitaxel ein signifikanter Überlebensvorteil (im Vergleich zu Cisplatin/Cyclophosphamid) erreicht werden kann. Seither stellt die platin-/taxan-haltige Kombination den Goldstandard der Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom dar. Eine bessere Verträglichkeit und geringere Toxizität wurde durch den Austausch von Cisplatin durch Carboplatin in den Studien AGO Ovar 3⁷

⁴ Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms NCT00712218

⁵ Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV in ovarian cancer

⁶ Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer

⁷ A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer

[98] und GOG-158⁸ [99] gezeigt. In diversen nachfolgenden Studien wurden verschiedene Modalitäten ergänzt oder abgewandelt (z.B. dosisdichte Paclitaxel-Therapie, Austausch von Paclitaxel durch Docetaxel, intraperitoneale Chemotherapie, etc.), jedoch führten letztlich keine der Ansätze zu einer Veränderung des global akzeptierten Goldstandards (sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel in dreiwöchentlichem Abstand) [81].

1.1.5.2.2. Zielgerichtete Therapie

1.1.5.2.2.1. Der Stellenwert von anti-VEGF/anti-Angiogenese in der Primärtherapie

Studien, die den Stellenwert einer additiven Therapie mit einer anti-angiogenetischen Substanz wie Bevacizumab, Pazopanib oder Nintedanib untersuchten (GOG-218⁹ [100], International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON)-7/AGO OVAR 11¹⁰ [101], AGO OVAR 12¹¹ [102], AGO OVAR 16¹² [103] s. Tabelle 5), konnten eine signifikante Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) durch die Hinzunahme dieser Medikamente in der Primärtherapie zur Chemotherapie bzw. in der Erhaltungstherapie zeigen. Seit Ende 2011 ist in Europa Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (anti-VEGF), in der Primärtherapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms (FIGO-Klassifikation 2014 IIIB-IVB, FIGO-Klassifikation 1988 IIIB-IV) zugelassen, beginnend parallel zur Chemotherapie, danach als Erhaltungstherapie bis zur Komplettierung der Dauer von 15 Monaten [23][104][105][106][107].

⁸ Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer

⁹ Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer, NCT00262847

¹⁰ Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer, NCT00483782

¹¹ LUME-Ovar 1: Nintedanib (BIBF 1120) or Placebo in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in First Line Treatment of Ovarian Cancer, NCT01015118

¹² Efficacy and Safety of Pazopanib Monotherapy After First Line Chemotherapy in Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, NCT00866697

Tabelle 5 VEGF-Antikörper Studien (Phase III) in der Primärtherapie [100][101][102][103]

Studie	Therapiearm		PFS ¹³	HR ¹⁴	95%-KI ¹⁵	p-Wert
	Chemotherapie	Anti-Angiogenese				
GOG 218 [100]	Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab	Bevacizumab	14,1	0,72	0,63-0,82	<0,001
	Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab	Placebo	11,2	0,91	0,76-1,04	0,08
	Carboplatin und Paclitaxel	Placebo	10,3			
ICON 7/ AGO OVAR 11 [101]	Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab	Bevacizumab	19,8	0,77	0,77-0,99	0,04
	Carboplatin und Paclitaxel	-	17,4			
AGO OVAR 12 [102]	Carboplatin, Paclitaxel und Nintedanib	-	17,3	0,84	0,72-0,98	0,0239
	Carboplatin, Paclitaxel und Placebo	-	16,6			
AGO OVAR 16 [103]	Carboplatin und Paclitaxel	Pazopanib	17,9	0,766	0,64-0,91	0,0021
	Carboplatin und Paclitaxel	Placebo	12,3			

¹³ Progressionsfreie Überleben¹⁴ Hazard Ratio¹⁵ Konfidenzintervall

1.1.5.2.2.2. *PARP-Inhibitoren in der Primärtherapie*

Eine neue zielgerichtete Therapieoption in der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms stellt die Blockade der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) dar. Die Polymerase nimmt für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen einen wichtigen Stellenwert ein. Indem sich das PARP an die Einzelstrangbruchstelle bindet, beginnt die so genannte AutoPARylierung. Verzweigte poly(ADP-Ribose)-Ketten binden so an die Polymerase, dass bestimmte DNA-Reparaturproteine an diesen Genlokus transportiert werden. Auf diese Art und Weise erfolgt die DNA-Reparatur [107].

Durch die Verwendung von PARP-Inhibitoren wird dieser Vorgang unterbunden, was letztlich zu einer Anhäufung an DNA-Einzelstrang- und schließlich zu Doppelstrangbrüchen führt. Die homologe Rekombination, ein anderer Reparaturmechanismus, ist allerdings für die Behebung von solchen Doppelstrangbrüchen verantwortlich. Wenn aber dieser Mechanismus von vornherein in einer Zelle nicht funktionstüchtig abläuft, führt dies zu einem selektiven Zelltod. Dies bezeichnet man als synthetische Letalität [107].

Die Effektivität von verschiedenen PARP-Inhibitoren wurde zunächst bei Patientinnen mit einem platin sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv gezeigt [108][109][110]. In der Folge wurden Studien konzipiert, die den klinischen Nutzen einer PARP-I-Erhaltungstherapie bereits im Rahmen der Erstlinienbehandlung überprüfen. Mittlerweile wurden vier randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studien publiziert, die eine eindrucksvolle Verbesserung des PFS bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom sowohl mit, als auch ohne *BRCA*-Mutation aufzeigen konnten (Tabelle 6) [111][112][113][114]. Diese Studien unterschieden sich in vielen Einschlusskriterien und auch in Bezug auf die primären Endpunkte. Zusammenfassend zeigte sich durch alle Studien hindurch der größte Zusatzbenefit von einer PARP-I-Erhaltungstherapie für Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation, gefolgt von homologen-rekombinationsdefizitär(HRD)-positiven Tumoren, aber auch für *BRCA*-Wildtyp/HRD-normale Ovarialkarzinome wurde in Subgruppen ein geringer Benefit beschrieben. Aktuell (Stand Juni 2020) besteht in Deutschland in der Primärtherapie bei Frauen mit einem fortgeschrittenen epithelialen High-grade Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom (FIGO-Stadium III und IV) und einer

BRCA1/2-Mutation (somatisch oder Keimbahn) die Zulassung für Olaparib als Erhaltungstherapie nach Ansprechen einer platin-haltigen Chemotherapie [23][115].

Tabelle 6 Daten¹⁶ zu den verschiedenen PARP-Studien [111][112][113][114]

Studie/Autor/ Journal	SOLO1 ¹⁷ [111]	PRIMA ¹⁸ [112]	PAOLA ¹⁹ [113]	VELIA ²⁰ [114]
Anzahl der Studienteilnehmerinnen (n)	391	733	806	1140
FIGO-Stadium	III-IV	III-IV	III-IV	III-IV
BRCA-Status	100% <i>BRCA</i> -mutiert (Keimbahn od. somatisch)	30% <i>BRCA</i> -mutiert (somatisch) 70% <i>BRCA</i> -Wildtyp	30% <i>BRCA</i> -mutiert (somatisch) 70% <i>BRCA</i> -Wildtyp	30% <i>BRCA</i> -mutiert (Keimbahn/somatisch) 70% <i>BRCA</i> -Wildtyp
Randomisierung	2:1 Nach First-Line-Chemo	2:1 Nach First-Line-Chemo	2:1 Nach First-Line-Chemo	1:1:1 Vor First-Line-Chemo
First-Line-Chemotherapie → Therapieregime in der Erhaltungstherapie	<u>Platin-haltig</u> →Olaparib vs. →Placebo (PlaB)	<u>Platin-haltig</u> →Niraparib vs. →PlaB	<u>Platin-Taxan-haltig+ Bevacizumab (Bev)</u> →Olaparib+Bev vs. →PlaB+Bev	<u>Platin-Taxan-haltig +Veliparib (VeP)</u> →VeP →PlaB <u>+PlaB</u> →PlaB(Kontrollgruppe)
Positiver Tumor-HRD-Status (Gesamtpopulation)	Nicht erfolgt	51%	48%	63%
Vollständige Remission nach Chemo (Gesamtpopulation) PARP-I vs. Placebo	82% vs. 82%	69% vs. 70%	54% vs. 52%	-
Therapiedauer	Zwei Jahre	Drei Jahre	Zwei Jahre und Bevacizumab für 15 Monate	Zwei Jahre
Medianes PFS der	„noch nicht	13,8; HR 0,62;	22,1; HR 0,59;	23,5; HR,

¹⁶ Angaben beziehen sich auf den in den Publikationen veröffentlichten Daten, siehe Referenz

¹⁷ Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With *BRCA* Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. (SOLO-1), NCT01844986

¹⁸ A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy, NCT02655016

¹⁹ Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line (PAOLA-1), NCT02477644

²⁰ Veliparib With Carboplatin and Paclitaxel and as Continuation Maintenance Therapy in Subjects With Newly Diagnosed Stage III or IV, High-grade Serous, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (VELIA), NCT02470585

Gesamtkohorte in Monaten in der PARP-I- Gruppe	erreicht“	95%-KI (0,50-0,76); p<0,001	95%-KI: (0,49–0,72); p<0,0001	0,68; 95%-KI: (0,56-0,83); p<0,001
Prozentualer Anteil der Frauen der PARP-I-Gruppe ohne Progress nach drei Jahren	60%			
Medianes PFS der Gesamtkohorte in Monaten in der Placebo-/Kontrollgruppe	13,9; HR 0,3, 95% KI (0,23-0,41); p<0,0001	8,2	16,6	17,3
Prozentualer Anteil der Frauen der Placebo-Gruppe ohne Progress nach drei Jahren	27%			
Medianes PFS in Monaten der -HRD- positiven Kohorte und/oder -BRCA- positiven Kohorte in der PARP-I-Gruppe	-	HRD- und <i>BRCA</i> -positiv: 22,1; HR 0,40, 95% KI (0,27-0,62)	HRD- und <i>BRCA</i> -positiv: 37,2; HR 0,33, 95%-KI (0,25-0,45); p<0,0001	HRD-positiv: 31,9; HR 0,57, 95%-KI (0,43-0,76); p<0,001
		HRD positiv und <i>BRCA</i> -negativ: 19,6; HR 0,50, 95% KI (0,31-0,83)	HRD-positiv und <i>BRCA</i> -negativ: 28,1; HR 0,43, 95%-KI (0,28-0,66); p<0,001	<i>BRCA</i> -positiv: 34,7; HR 0,44, 95%-KI (0,28-0,68); p<0,001
Medianes PFS in Monaten der -HRD-positiven Kohorte und/oder -BRCA-positiven Kohorte in der Placebo-/Kontrollgruppe	-	HRD- und <i>BRCA</i> positiv: 10,9	HRD- und <i>BRCA</i> -positiv: 17,7	HRD-positiv: 20,5
		HRD positiv und <i>BRCA</i> -negativ: 8,2	HRD-positiv und <i>BRCA</i> -negativ: 16,6	<i>BRCA</i> -positiv 22,0

1.1.6. Prognosefaktoren

Verschiedene Prognosefaktoren werden beim EOC diskutiert. Hierzu zählen unter anderem das Patientenalter [116], der Allgemeinzustand der Patientin, der Differenzierungsgrad/ das Grading, das Tumorstadium bei Erstdiagnose und der *BRCA*-Mutationsstatus, der sich in zahlreichen Studien als unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben erwiesen hat [23][86][117][118][119][120][121].

Zur Erfassung des Allgemeinzustands bei Tumorkranken wird der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status verwendet. Der physische Zustand wird in sechs Stufen eingeteilt (s. Tabelle 7) und verdeutlicht, inwiefern die Aktivitäten des alltäglichen Lebens und das allgemeine Wohlbefinden der Tumorkranken eingeschränkt sind [122].

Tabelle 7: ECOG-Performance Status [122]

ECOG Performance Status	
0	Normale Aktivität, kein Unterschied zum Zustand vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Aktivität, gehfähig, leichte körperliche Arbeit kann verrichtet werden
2	Gehfähig und in der Verfassung, sich selbst zu versorgen, nicht arbeitsfähig, in der Lage in mehr als 50 % der Zeit, in der man wach ist, aufzustehen
3	Nur noch begrenzt in der Lage, sich selbst zu versorgen, 50 % oder mehr der Zeit, in der man wach ist, an Bett oder Stuhl gebunden
4	Absolut pflegebedürftig, Selbstversorgung überhaupt nicht möglich; vollkommen an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Ferner steht in dem Zusammenhang auch die Erfassung der Komorbidität, welche anhand des altersadjustierten Charlson-Komorbiditäts-Index (ACCI) erfolgt (s. Tabelle 8) [123].

Tabelle 8 ACCI [123]

Komorbidität	Punkte
Myokardinfarkt; Herzinsuffizienz; periphere arterielle Verschlusskrankheit; zerebrovaskuläre Erkrankung; Demenz; chronische Lungenerkrankung; Kollagenose; Ulkusleiden; milde Lebererkrankung; Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1
Pro Dekade oberhalb des 40. Lebensjahres (maximal 4 Punkte)	1
Hemiplegie; mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung; Diabetes mellitus (mit Endorganschäden); solider Tumor ohne Metastasen (≤ 5 Jahre); Leukämie, Lymphom; multiples Myelom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierender solider Tumor (≤ 5 Jahre); AIDS	6

Zur Einschätzung der postoperativen Morbidität bei Ovarialkarzinom-Patientinnen ist insbesondere der präoperative Albuminwert von großer Relevanz. So konnten Ataseven et al. [124] anhand einer Gesamtkohorte von 604 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zeigen, dass Frauen mit einer Hypoalbuminämie (≤ 35 mg/mL) signifikant häufiger eine schwerwiegende postoperative Komplikation (Clavien-Dindo-Klassifikation(CDC) 3-5, s. Tabelle 9) erleiden als Patientinnen mit einem präoperativ normwertigen Albuminwert (univariante Untersuchung HR 3,65, 95 %-KI (1,59–8,39), $p = 0,002$; multivariante Untersuchung HR 5,24, 95 %-KI (1,91–14,36), $p = 0,001$) [124]. Dies bestätigten auch die Daten von Aletti et al. [125].

Tabelle 9 CDC [126]

CDC-Grad	
1	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, keine Interventionsnotwendigkeit
2	Pharmakologische Behandlung notwendig, Bluttransfusionen, parenterale Ernährung
3	Chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention notwendig 3a: Ohne Vollnarkose 3b: Mit Vollnarkose
4	Lebensbedrohliche Komplikation, notwendige intensivmedizinische Behandlung oder notwendige Behandlung auf der Intermediate-Care 4a: Organversagen 4b: Multiorganversagen
5	Tod des Patienten

Besondere Bedeutung bezüglich der Prognose kommt dem postoperativen Tumorrest zu. Verschiedene retrospektive Arbeiten und Metaanalysen konnten eindeutig aufzeigen, welche essentielle Auswirkung eine makroskopische Komplettresektion auf die Gesamtprognose/-überleben der Patientinnen hat [84][85][127][128][129][130][131][132][133][134][135]. In einer Meta-Analyse der AGO-Daten konnten du Bois et al. eindeutig zeigen, dass der postoperative

Tumorrest unabhängig von anderen Prognoseparameter der Bedeutendste ist (Tabelle 10) [86].

Tabelle 10 Medianes Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit zum FIGO Stadium bei Erstdiagnose und von der operativ durchgeführten maximalen Zytoreduktion [86]

FIGO-Stadium bei ED	Postoperative makroskopische Komplettresektion		Postoperativer Residualtumor >1cm		HR(95%-KI)
	Anzahl Patientinnen	OS in Monaten	Anzahl Patientinnen	OS (median) in Monaten	
IIB-IIIB	497	108,6	317	48,3	0,37(0,30-0,47)
IIIC	486	81,1	1293	34,2	0,36(0,31-0,42)
IV	63	54,6	467	24,6	0,49(0,34-0,70)

Ein weiterer Prognosefaktor ist die Aszitesmenge. Viele Studien zeigten, dass Patientinnen mit Aszites eine insgesamt schlechtere Prognose aufwiesen als Patientinnen ohne Aszites [136][137][138][139].

1.2. Das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom auf Basis einer *BRCA*-Mutation

So wie beim Ovarialkarzinom [140] geht man auch beim Mammakarzinom davon aus, dass von den jährlich etwa 69000 Neuerkrankungen [2] ca. 5-10% auf Grund einer erblichen Belastung entstehen [141][142]. Sowohl das Mamma- als auch das Ovarialkarzinom treten häufig familiär gehäuft auf und wird dann als „Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndrom“ (HBOC) bezeichnet. In etwa 80% der Fälle liegt beim hereditären Ovarialkarzinom eine *BRCA1*-Mutation vor, in 10-15% eine *BRCA2*-Mutation [143].

Mit einem niedrigeren Erkrankungsalter haben Betroffene einer *BRCA1*-Mutation ein höheres Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Trägerinnen einer *BRCA2*-Mutation [144][145][146][147]. Dabei erkranken Frauen mit einem erblich bedingten Ovarialkarzinom im Schnitt 10 Jahre früher als Frauen mit einem sporadischen Tumor [148]. Auch die weiter oben genannten Gene unter dem Kapitel „Sonstige Gen-Mutationen“ können Ursache eines Hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndroms sein. Dies zeigte sich insbesondere in der Studie *Prevalence of BRCA in Patients With Ovarian Cancer (BRCA-Screening)* (AGO-TR1, NCT02222883) zur Bestimmung von Genmutationsprävalenzen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. im Rezidiv [21].

1.3. Gentestung

1.3.1. Historischer Rückblick und etablierte Testverfahren zur Genanalyse

Nach Entdeckung der *BRCA*-Gene in den 1990er Jahren wurde das Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs 1996 gegründet. Ziel war es den betroffenen Menschen eine angemessene interdisziplinäre Beratung und Betreuung durch Humangenetikern, Molekulargenetikern, Gynäkologen, Pathologen und Radiologen zu gewährleisten und zugleich die dadurch gewonnenen Erkenntnisse wissenschaftlich zu erfassen. Aktuell besteht das Konsortium aus 19 Zentren. Seit 2005 wird der Verbund von den Krankenkassen mitfinanziert [149].

Die Analysemethode der Wahl stellte in den Anfangsjahren die Sanger-Sequenzierung dar, welche mit einem hohen zeitlichen Aufwand und ebenso hohen Kosten verbunden war. Durch diese Sequenzierungsart konnten die Gene einzig nacheinander untersucht werden. Eine enorme Verbesserung wurde im letzten Jahrzehnt durch neue technische Möglichkeiten der „next generation“ Sequenzierung (NGS) erzielt, mit welcher bis zu mehrere hundert bis tausend Gene gleichzeitig untersucht werden können. Die NGS bildet somit das Fundament für die aktuellen Genpanelanalysen [150].

Im Laufe der Jahre und wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde im Rahmen der Konsortialarbeit die Genanalyse von *BRCA1/2* auf eine Reihe anderer Gene erweitert (siehe Tabelle 11). In dem aktuell verwendeten Genpanel TruRisk® v3.0 sind folgende Kerngene (core genes) *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALP2*, *RAD51C*, *RAD51D* und *TP53* mit in die Analyse integriert [151].

Tabelle 11 Übersicht über die TruRisk®-Genpanel [151]

Version	Zeitraum	Core Genes	Syndrom assoziierte Gene	Forschungsgene (werden im Report nicht berichtet)
TruRisk® v.1.0	2015-2017	ATM BRCA1 BRCA2 CDH1 CHEK2 NBN PALP2 RAD51C RAD51D TP53	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	Zwanzig weitere Gene, darunter zwölf in Kooperation mit ENIGMA und acht Unveröffentlichte
TruRisk® v.2.0	2017-2019	ATM BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDH1 CHEK2 PALP2 RAD51C RAD51D TP53	EPCAM MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 PTEN STK11	BARD1 FAM175A FANCC FANCM MAP3KI MRE11A MUTYH NBN NF1 PIK3CA PPM1D RAD50 RECQL RINT1 SLX4 SMARCA4 XRCC2
TruRisk® v.3.0	Ab 2019	ATM BARD1 BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDH1 CHEK2 PALP2 RAD51C RAD51D TP53	EPCAM MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 PTEN STK11	APC FAM175A FANCC FANCM HOXB13 MEN1 MRE11A MUTYH NBN NF1 POLD1 POLE RAD50 RECQL SMARCA4 XRCC2

1.3.2. Indikationen zur genetischen Beratung und Testung in Deutschland

Traditionell basiert die Feststellung, ob eine Person in den Formenkreis eines HBOCs zählt, auf einer gründlichen Erhebung von Eigen- und Familienanamnese der betroffenen Person bzw. des Ratsuchenden. Hierbei wird ein Drei-Generationenstammbaum erstellt und eruiert, ob auf Basis des familiär bestehenden Malignom-Musters die Kriterien (des Dt. Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs) zur genetischen Beratung und Testung erfüllt sind. Um die klinische Anwendung dieser Einschlusskriterien alltagstauglich zu gestalten, wurde vom Deutschen Konsortium eine Checkliste entworfen (Abbildung 1; [152][21][153]). Diese ermöglicht es in einem Punkte-Summationsverfahren einfach die Eigen- und Familienanamnese (bezogen auf Mamma- und Ovarialkarzinom) abzufragen. Ab einem Checklisten-Scorewert von ≥ 3 Punkten wird Betroffenen eine genetische Beratung und Testung empfohlen. Generell ist an dieser Stelle kritisch anzumerken, dass die Erhebung der onkologischen Familienanamnese deutliche Nachteile birgt, wie z.B. Unklarheit über exakte Diagnose von Familienangehörigen, Unkenntnis über Erkrankungen, Tabuisierung von Krebserkrankungen in früheren Generationen oder auch die Unmöglichkeit der Anamneseerhebung bei adoptierten/verwaisten Personen. Die Metaanalyse von Murff et al. bestätigt, dass gerade die familiäre Anamnese für das Ovarial- und das Endometriumkarzinom schwierig zu erheben ist [154]. Ähnliche Resultate wurden auch bei anderen Malignomen festgestellt [154].

Unabhängig von dieser Problematik konnte in verschiedenen internationalen Arbeiten gezeigt werden, dass sogar bei einem singulären Ovarialkarzinom die Prävalenz für eine pathogene *BRCA*-Mutation bei $>10\%$ liegt. Zur Ermittlung der Prävalenz für eine *BRCA1/2*-Mutation bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom wurde in Deutschland hierzu die AGO-TR1-Studie durchgeführt [21]. In dieser Studie wurden 523 Patientinnen mit einem primären oder rezidierten Ovarialkarzinom eingeschlossen und genetisch getestet. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz für eine pathogene *BRCA*-Mutation bei Patientinnen ohne familiäre Malignome (sogenanntes singuläres Ovarialkarzinom) bei $>10\%$ lag [21]. Diese Studienergebnisse haben in Deutschland sukzessive zur Akzeptanz bei den Kostenträgern geführt, die Kosten einer genetischen Beratung und Testung auch für Ovarialkarzinom-Patientinnen, die keine weiteren Verwandten mit Mamma-/Ovarialkarzinom haben, zu übernehmen. Somit kam es zu einer (eingeschränkten)

Erweiterung der Testkriterien des Deutschen Konsortiums (s. Abbildung 1), welches Frauen eine genetische Untersuchung empfiehlt, deren genetisches Risiko bei mindestens 10% liegt [155]. Verschiedene nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen daher, unabhängig von der Familienanamnese, eine genetische Beratung und Testung bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom [23][56][81][156][157].

Abbildung 1 Testkriterien des Dt. Konsortiums [152][21][153]

- Mindestens 3 Frauen, die altersunabhängig an einem Mammakarzinom erkrankt sind
 - Mindestens 2 Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind und mindestens eine davon vor dem 51. Lebensjahr
 - Mindestens eine Frau, die an einem Mamma- und mindestens eine Frau, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt ist oder eine Frau, die an einem Mamma- und Ovarialkarzinom erkrankt ist
 - Mindestens 2 Frauen, die altersunabhängig an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind
 - Mindestens eine Frau, die an einem Mammakarzinom vor dem 36. Lebensjahr erkrankt ist
 - Mindestens eine Frau, die an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankt ist, wobei die erste Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr erfolgt ist
 - Mindestens ein Mann, der an einem Mammakarzinom erkrankt ist, und eine Frau, die altersunabhängig an einem Mamma- oder an einem Ovarialkarzinom erkrankt ist
 - Mindestens eine Frau, die an einem tripple-negativen Mammakarzinom vor dem 50. Lebensjahr erkrankt ist
 - Mindestens eine Frau, die an einem Ovarialkarzinom vor dem 80. Lebensjahr erkrankt ist*
- *Ein Gentest ist bei diesen Einschlusskriterien im Rahmen von Spezialverträgen mit den Konsortialzentren möglich

2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es, die Wertigkeit einer *BRCA1/2*-Mutation bei Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom aus verschiedenen Blickwinkeln zu betrachten und über vergleichende Analysen Unterschiede im Hinblick auf Tumorcharakteristik und Überleben zwischen Patientinnen mit und ohne *BRCA1/2*-Mutation zu evaluieren. Ferner soll anhand dieser Arbeit die Prävalenz einer *BRCA1/2*-Mutation in Abhängigkeit von der Erblichkeits-Checkliste beurteilt werden. Zusätzlich werden klinische Faktoren mit der postoperativen Morbidität und Mortalität auf ihre Korrelation zueinander untersucht und Prognosefaktoren für das Progressionsfreie- und das Gesamtüberleben dargestellt, unter besonderer Berücksichtigung der *BRCA1/2*-Mutation.

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

In die Analyse wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2011 bis Juni 2019 in der Abteilung für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie an den Kliniken Essen-Mitte (KEM; Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois) mit einem primären epithelialen Ovarial-/Tuben-/ Peritonealkarzinom behandelt wurden und ein aussagekräftiges Gengergebnis einer Keimbahntestung vorwiesen. Die Abteilung für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie (KEM) zählt in Europa zu den Exzellenz-Zentren in der Behandlung von Ovarialmalignomen. Im Rahmen einer Premium-Partnerschaft besteht mit dem Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs des Konsortiums Köln (Universitätsklinik (Leitung: Prof. Dr. med. Rita Schmutzler)) die Möglichkeit zur Vor-Ort (genetischen) Beratung von Frauen, die an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom (diagnostische Testung) erkrankt sind. Die eigentliche Genanalyse und Bewertung/Interpretation werden in Köln am Konsortium vorgenommen, das Ergebnis in schriftlicher Form an das Kooperationszentrum rückgespiegelt.

Der Großteil der Testergebnisse in unserem Kollektiv wurde aus dieser Kooperation mit dem Konsortium Köln heraus generiert. In dieser Gruppe erfolgte die Beratung und die Durchführung der genetischen Analyse, basierend auf den Testkriterien des Deutschen Konsortiums. Gemäß des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) [158] wurde die genetische Untersuchung erst nach detaillierter Besprechung und schriftlicher Einwilligung der Patientinnen vollzogen. Ausgewertet wurden davon lediglich die Daten der Patientinnen, die schriftlich zur Erhebung, weiteren Bearbeitung und Analyse ihrer klinischen Befunde, einschließlich des Ergebnisses der Genuntersuchung, einverstanden waren.

Ferner wurden in die Arbeit auch Patientinnen eingeschlossen, die entweder im Rahmen von klinischen Studien eine Erhebung des Genbefundes erhielten oder aus auswärtigen/anderen humangenetischen Instituten ein gültiges Gengergebnis vorweisen konnten. Das Ergebnis des Genbefundes aus den externen Instituten wurde uns von den Patientinnen selbstständig zur Einsichtnahme und Integration in

die Stammdaten gegeben. Auch hier erfolgte die Analyse der Daten nur nach Einverständniserklärung.

3.1.1. Gynäkoonkologische Therapie an den Kliniken Essen Mitte

Die Behandlung der Patientinnen erfolgte nach aktuellen, zum Diagnosezeitpunkt gültigen klinischen und leitliniengestützten Vorgaben. Die Therapie der Patientinnen wurde entweder vollständig, oder in Teilen an den Kliniken Essen-Mitte vorgenommen. Dem renommierten Ruf der Abteilung folgend, kontaktieren viele Patientinnen die Klinik mit dem Ziel der operativen Therapie, um dann heimatnah die Systemtherapie zu komplettieren. Alle Patientinnen werden im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen besprochen, um eine patientenorientierte/ personalisierte Therapie festzulegen. Es findet mindestens einmal jährlich zum Follow-up eine Kontaktaufnahme mit der Patientin und/oder Ihrem betreuenden Arzt statt. Mit vorheriger schriftlicher Zustimmung der Patientin werden alle relevanten klinischen und histopathologischen Daten in einer prospektiv geführten Datenbank unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Vorgaben erfasst. Anonymisierte Datenanalysen und Forschungsvorhaben wurden gemäß der Bescheinigung der Ärztekammer Nordrhein (51—2017) genehmigt.

3.1.2. Genetische Beratung und Testung

Die Indikation zur genetischen Beratung und ggf. Testung wurde durch die ermächtigten (nach Gendiagnostik-Gesetz und gemäß den Kriterien des Deutschen Konsortiums) Ärzte der Abteilung für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie den Betroffenen angeboten. Dabei wurden insbesondere die Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs eingehalten. Sofern klinische Studien vorhanden waren, die eine genetische Testung beinhalteten und die Patientinnen die Einschlusskriterien erfüllten, wurde ihnen eine Studienteilnahme angeboten.

Im Rahmen des Beratungsgespräches wurde zunächst ein Drei-Generationen-Stammbaum angefertigt und final die Einschlusskriterien berücksichtigt. Zudem wurde für jede Patientin die Checkliste ausgefüllt und der Scorewert erhoben (s. Abbildung 2 [1]).

Im Beratungsgespräch wurden ausführlich die Inhalte der Gentestung gemeinsam mit den Risiken und Konsequenzen einer Testung auf Basis der Informationsblätter des Deutschen Konsortiums besprochen. Die Beratung erfolgte durch eine autorisierte Person, die zum einen die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung gemäß §7 Abs. 3 und § 23 Abs. 2 Nr. 2a und Nr.3 GenDG [158] hatten und zum anderen ein Zertifikat mit der Qualifikation zur Aufklärung des Deutschen Konsortiums besaßen. Mit schriftlicher Zustimmung der Patientin wurde zur genetischen Testung 15 ml EDTA-Blut und zur Weiterverarbeitung in das Analyselabor nach Köln (Konsortium) weitergeleitet.

Das humangenetische Test-Ergebnis wurde gemäß dem Gendiagnostikgesetz dem Arzt zugestellt, der die Analyse initiiert hatte. In einem gesonderten Gespräch wurde dann das Genresultat mit der Patientin kommuniziert und falls erforderlich weitere Schritte (z.B. Bestätigungsprobe bei Nachweis einer Mutation, Implementierung in intensivierte Früherkennungsprogramme oder Beratungstermine am Konsortium) eingeleitet.

Name der Patientin

Geburtsdatum

A. Patientin oder Patient und deren Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="3"/>	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="3"/>	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="1"/>	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (mnl.)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="3"/>	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="3"/>	<input type="checkbox"/>
eines uni-oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="1"/>	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
Summe Patientin oder Patient und deren Geschwister/Kinder			A <input type="text"/>
B. Mutter und weitere mütterliche Linie	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="3"/>	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="3"/>	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="1"/>	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
Summe Mutter und weitere mütterliche Linie			B <input type="text"/>
C. Vater und weitere väterliche Linie	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="3"/>	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="3"/>	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="1"/>	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="text" value="2"/>	<input type="checkbox"/>
Summe Vater und weitere väterliche Linie			C <input type="text"/>
D. Der höhere Wert aus B und C			D <input type="text"/>
E. Summe aus A und D = Risiko-Score	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> >7 A+D <input type="text"/>		

Abbildung 2 Checkliste zur Ermittlung des familiären Risikos [1]

3.1.3. Datenerfassung

Die klinischen Daten der Patientinnen wurden prospektiv in einer ausführlichen Datenbank routinemäßig erfasst. Die Daten der Genanalyse wurden gemäß dem Gendiagnostikgesetz [158] in einer unabhängigen und nicht mit der originären Datenbank vernetzten separaten Datenbank erhoben. Die Daten wurden aus den originalen Genetik-Patientenakten retrospektiv erfasst. Die Erfassung und Verwendung der Unterlagen und der Ergebnisse ist in der schriftlichen Einverständniserklärung zur Genanalyse dokumentiert und mit der Unterschrift der Patientin gültig. Die Daten wurden anhand des Software Programms Access in eine passwort-geschützte Datenbank überführt, in die folgende Variablen pro Patient eingegeben werden: der Anlass der Gentestung, das Tumorleiden der Patientin (Ovarial-, Mamma- und/oder Endometriumkarzinom), der Erblichkeits-Checklisten-Score, das zu analysierende Material (Blut/Tumorgewebe), die Angabe einer erfolgten Genpanelanalyse und einer Multiplexen ligationsabhängigen Sondenamplifikation (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA), das Resultat der Analyse, die Genmutation mit Angabe des Genlokus (Exon/Intron und Nukleotidposition), die International Agency on Cancer Research Klassifikation (IARC) der jeweiligen Mutation und das Analysedatum. Zum Zwecke der Analyse wurden die zur Beantwortung erforderlichen Variablen und Datensätze aus den unabhängigen Datenbanken extrahiert und unter Pseudonymisierung der Daten die weitere Auswertung vorgenommen. Die finalen Ergebnisse wurden vollständig anonymisiert und erlauben daher keine Rückführung auf die individuelle Patientin.

3.1.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms Statistical Package for the Social Science (SPSS) Version 23.0 (IBM Corporation, New York, USA) Software ausgeführt.

Durch univariate deskriptive Analysen konnten sowohl Häufigkeiten und Prozentsätze untersucht, als auch Mediane und Mittelwerte berechnet werden. Um zu überprüfen, ob es zwischen den Mittelwerten signifikante Unterschiede gab, wurde der Student's t-test angewendet. Grundsätzlich galt ein p-Wert $<0,05$ als signifikant.

Zur Analyse der kategorialen Daten konnten nominalskalierte Merkmale auf ihre stochastische Unabhängigkeit anhand des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest untersucht werden. Zusätzlich wurde für geringe Fallzahlen der Fisher's Exakt Test herangezogen.

Für die Überlebenszeitanalyse wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Die Untersuchungen dazu beziehen sich sowohl auf das Gesamt- als auch auf das Progressionsfreie Überleben. Das Gesamtüberleben wird definiert als Zeitspanne zwischen der Diagnosestellung (Datum der durchgeführten Operation) und dem Tod. Die Todesursache ist dafür nicht entscheidend. Das Progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) meint dagegen den Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Krankheitsprogression, Rezidiv bzw. Tod.

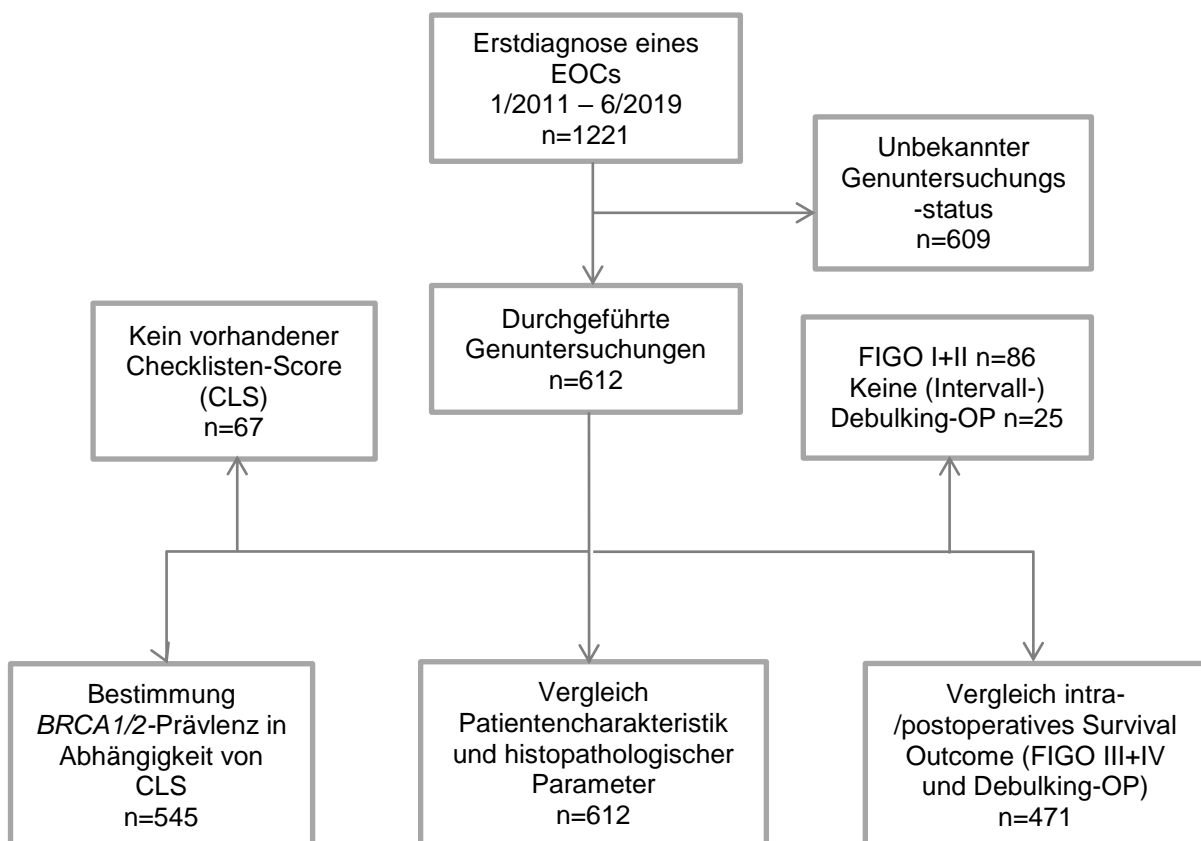
4. Ergebnisse

4.1. Übersicht über die Gesamtkohorte

Zwischen Januar 2011 und Juni 2019 wurden insgesamt 1221 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms in der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie der Kliniken Essen-Mitte behandelt. Patientinnen, die sich lediglich zu einer Zweitmeinung vorstellten, wurden ausgeschlossen.

Für die verschiedenen Fragestellungen wurde nun schrittweise die erforderliche Analyse adaptiert. Ein Diagramm zeigt die Zusammenstellung der entsprechenden Kohorten auf:

Abbildung 3 Übersicht über die Gesamtkohorte

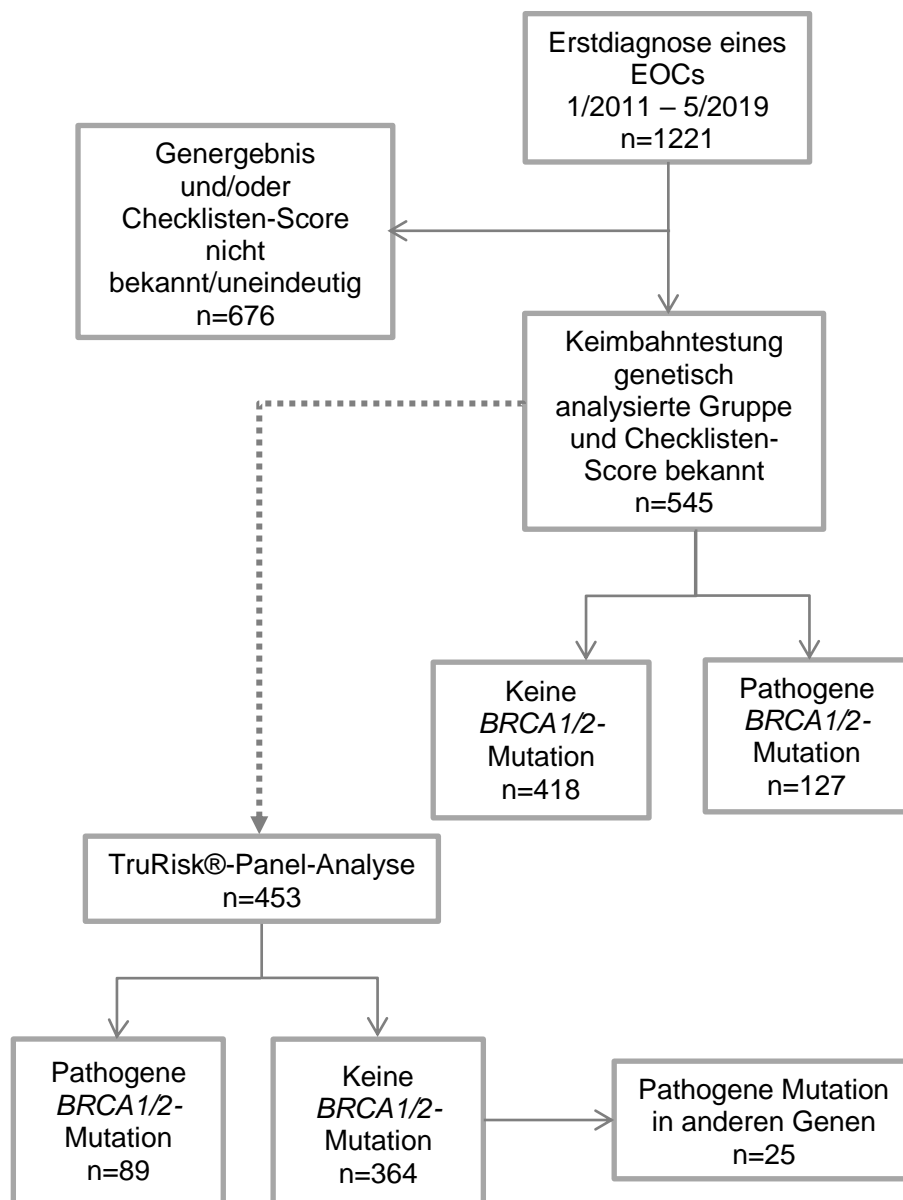


4.2. Prävalenz einer pathogenen Mutation in Abhängigkeit von der Erblichkeits-Checkliste

4.2.1. *BRCA1/2*-Mutationen

Die erste Fragestellung, die evaluiert wurde, bezog sich auf die Prävalenz einer *BRCA1/2*-Mutation und weiteren Panel-Genmutationen in Abhängigkeit vom Scorewert der deutschen Checkliste (CLS). Hierzu wurden in die Analyse alle Patientinnen aufgenommen, bei denen zum einen ein Gengergebn und zum anderen eine aussagekräftige Erhebung der Eigen-/Familienanamnese anhand der Checkliste (basierend auf anamnestischen Angaben für Mamma-/Ovarialkarzinom) vorlag. Diese Kriterien trafen auf insgesamt 545 Patientinnen zu.

Abbildung 4 Übersicht über die Gesamtkohorte und die einzelnen Gruppen



In der Gesamtheit wurden bei 127 Patientinnen (23,3%) eine *BRCA1*- (92 Patientinnen) bzw. *BRCA2*-Mutation (35 Patientinnen) detektiert (s. Abbildung 4).

In dieser Gesamtkohorte (n=545) ergab sich für den Scorewert (CLS) der Erblchkeits-Checkliste folgende Verteilungen: von den Patientinnen hatten 40,9% (n=223) einen CLS2 (=singuläres Ovarialkarzinom), 16,0% (n=87) einen CLS3, 19,8% (n=108) einen CLS4, 10,5% (n=57) einen CLS5, 6,8% (n=37) einen CLS6, 6,8% (n=37) und 6,1% der einen CLS \geq 7 (n=33) (Tabelle 12).

Tabelle 12 Einteilung der Patientinnen anhand des Erblchkeits-Checklisten-Score und anhand des Nachweises einer *BRCA1/2*-Mutation in der Kohorte n=545

CLS	Gesamt	Keine <i>BRCA1/2</i> -Mutation	Pathogene <i>BRCA1/2</i> - Mutation	Pathogene <i>BRCA1</i> -Mutation	Pathogene <i>BRCA2</i> -Mutation
2	223(40,9)	199(47,6)	24(18,9)	12(13,0)	12(34,3)
3	87(16)	72(17,2)	15(11,8)	10(10,9)	5(14,3)
4	108(19,8)	81(19,4)	27(21,3)	19(20,7)	8(22,9)
5	57(10,5)	37(8,9)	20(15,7)	14(15,2)	6(17,1)
6	37(6,8)	18(4,3)	19(15,0)	17(18,5)	2(5,7)
≥ 7	33(6,1)	11(2,6)	22(17,3)	20(21,7)	2(5,7)
Gesamt	545	418	127	92	35

Der Zusammenhang zwischen der Prävalenz einer pathogenen *BRCA1/2*-Mutation in Abhängigkeit vom erhobenen Erblchkeits-Checklisten-Scores zeigte sich folgendermaßen: CLS2: Mutationsnachweis in 10,8% der Fälle; CLS3: Mutationsnachweis in 17,2% der Fälle; CLS4: Mutationsnachweis in 25,0% der Fälle; CLS5: Mutationsnachweis in 35,1% der Fälle; CLS6: Mutationsnachweis in 51,4% der Fälle und CLS \geq 7: Mutationsnachweis in 66,7% der Fälle (Abbildung 5, Tabelle 12).

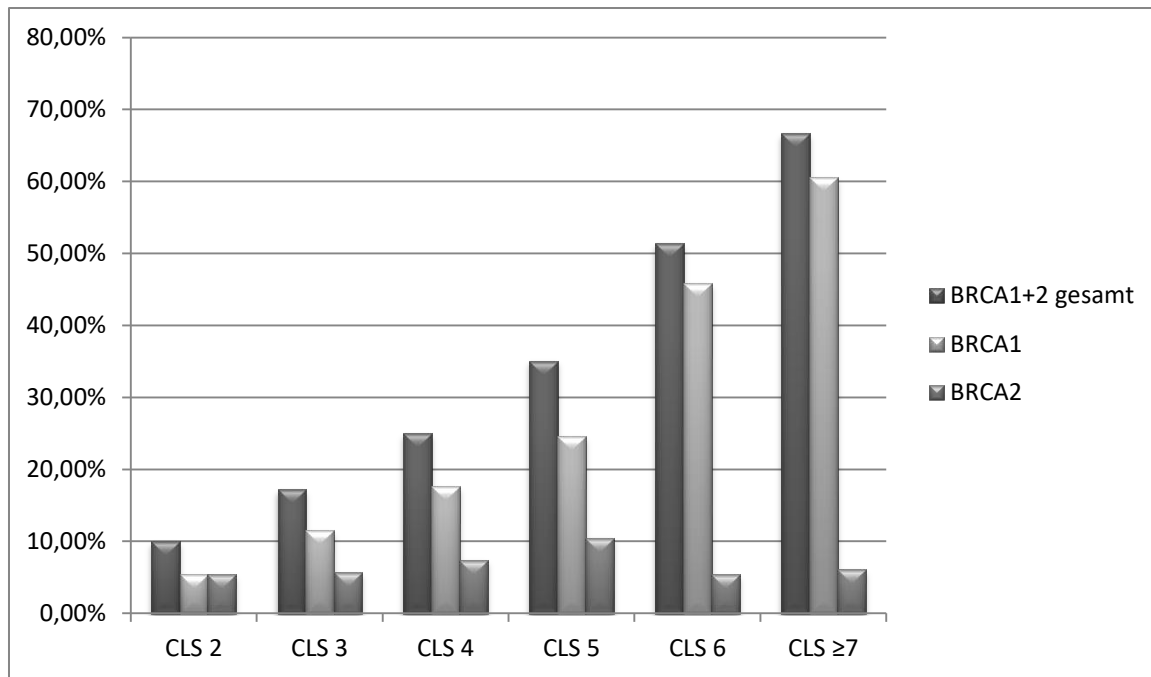


Abbildung 5 Die Prävalenz pathogener *BRCA1/2* Mutationen in Relation zum Erblchkeits-Checkliste-Scorewert (CLS) innerhalb der gesamten genetisch getesteten Kohorte (n=545) in %

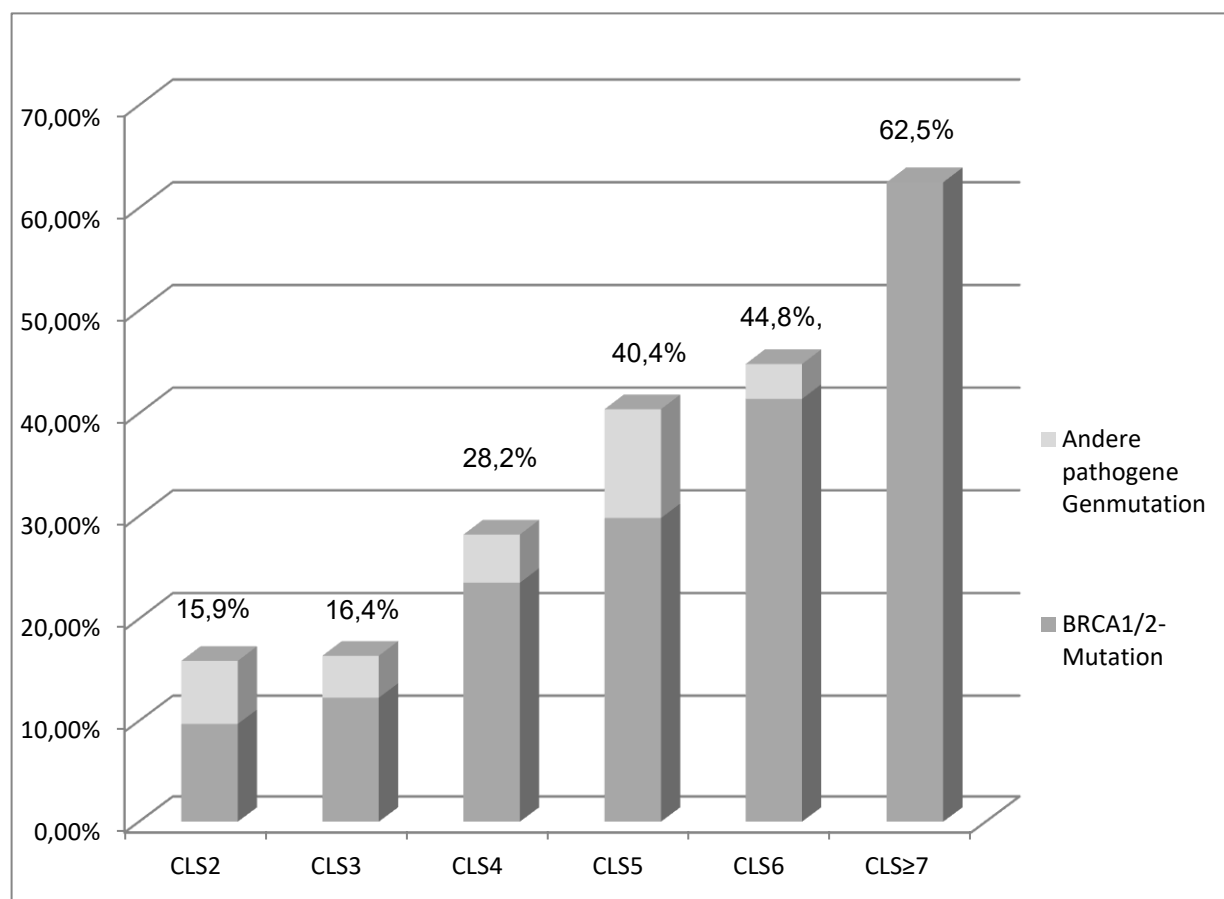
4.2.2. *BRCA1/2* und andere Mutationen bei Patientinnen mit einer Genpanelanalyse

Bei 453 Patientinnen lag uns das humangenetische Ergebnis einer Panel-Analyse vor. Aus der Gesamtkohorte (n=545) wurde bei 83,1% (n= 453) der Patientinnen eine TruRisk® Genpanelanalyse durchgeführt. In dieser Gruppe wurden 19,6% (n=89) pathogene *BRCA1/2*-Mutationen nachgewiesen (Abbildung 4). Darüber hinaus wurde in 5,5% der Fälle eine pathogene Mutationen in einem anderen Gen (*RAD51C* (n=7), *BRIP1* (n=4), *PALB2* (n=3), *MSH6* (n=3), *CHEK2* (n=2), *RAD51D* (n=2), *TP53* (n=2), *PMS2* (n=1) und *ATM* (n=1)) identifiziert. Bezogen auf den Erblchkeits-Checklisten-Score lag die Prävalenz einer pathogenen Genmutation (kombiniert *BRCA1/2* und andere) für CLS2 bei 15,9%, für CLS3 bei 16,4%, für CLS4 bei 28,2%, für CLS5 bei 40,4%, für CLS6 bei 44,8% und für CLS≥7 bei 62,5% (Tabelle 13, Abbildung 6). Auch bei der Analyse dieser Daten kann eine positive Korrelation zwischen der Prävalenz einer pathogenen *BRCA1/2*-Mutation und dem Erblchkeits-Checklisten-Score festgestellt werden. Bei der Untersuchung der Prävalenz der pathogenen nicht-*BRCA*-Mutationen und des Erblchkeitsscores kann hierbei kein Zusammenhang festgestellt werden.

Tabelle 13 Die Prävalenz pathogener Mutationen in Relation zum Erbliehkeits-Checkliste-Score in der TruRisk®Panel-Kohorte (n=453)

CLS	Gesamt	Keine <i>BRCA1/2</i> -Mutation	Pathogene <i>BRCA1/2</i> -Mutation	Pathogene andere Mutation
2	195(43)	164(84,1)	19(9,7)	12(6,2)
3	73(16,1)	61(83,6)	9(12,3)	3(4,1)
4	85(18,8)	61(71,8)	20(23,5)	4(4,7)
5	47(10,4)	28(59,6)	14(29,8)	5(10,6)
6	29(6,4)	16(55,2)	12(41,4)	1(3,4)
≥7	24(5,3)	9(37,5)	15(62,5)	0
n	453	339	89	25

Abbildung 6 Die Prävalenz pathogener Mutationen in Relation zum Erbliehkeits-Checkliste-Score in der TruRisk®Panel-Kohorte (n=453) in %



4.3. Patienten- und Tumorcharakteristik der Gesamtkohorte

Das mediane Alter in der Gesamtgruppe (n=1221) lag bei 59 Jahren (Altersspanne 18-90 Jahren) (s. Tabelle 14). In Bezug auf prä-operative Faktoren wies der Großteil der Patientinnen einen guten Eastern Co-operative Oncology Group Performance-Status (ECOG 0) (92,2%) auf. Eine prä-operative Hypoalbuminämie im Serum lag in 7,5% der Gesamtkohorte vor. Insgesamt wiesen 14,1 % der Patientinnen anamnestisch eine weitere Malignomerkrankung (7,5% Mammakarzinom; 6,6% andere) auf. In der Gesamtkohorte wurde in 75,6% eine primäre Debulking-OP und in 18,2% eine Intervall-Debulking-Operation durchgeführt. In 39,3% (n=487) bzw. 43,2% (n=527) lag ein Stadium FIGO III bzw. FIGO IV vor, in lediglich 16,9% (n=207) war die Erkrankung bei Erstdiagnose im Frühstadium (FIGO I/II). Der häufigste histologische Subtyp war mit 77,6% ein High-grade seröses Ovarialkarzinom (s. Tabelle 14).

Von den 1221 Frauen lag bei 612 Patientinnen (50,1%) das Ergebnis einer genetischen Untersuchung mit Identifizierung des *BRCA*-Status in der Keimbahn vor, während bei 609 Patientinnen (49,9%) der *BRCA*-Status unbekannt blieb. Um eine höhergradige Verzerrung auszuschließen, wurden zunächst die Kohortengruppen der Patientinnen mit und ohne genetischer Testung miteinander verglichen (siehe Tabelle 14).

Die *BRCA*1/2-getestete Kohorte unterschied sich signifikant von der *BRCA*-unbekannten-Kohorte in folgenden Parametern: ECOG Performance-Status (ECOG 0: 95,1% vs. 89,3%, $p<0,001$), Operationsverfahren (Intervall-Debulking-Operation: 22,2% vs. 14,1%, $p<0,001$) und FIGO-Stadium ($p=0,011$). Zwischen beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich folgender Variablen detektiert: BMI, prä-operativer Serumalbumin- und prä-operativer CA125-Spiegel, weiterer maligner Vorerkrankungen oder histologischer Subtyp (s. Tabelle 14).

Tabelle 14 Patientencharakteristik der Gesamtkohorte und der Gruppen mit *BRCA*-unbekannten und mit *BRCA*-bekannten Status

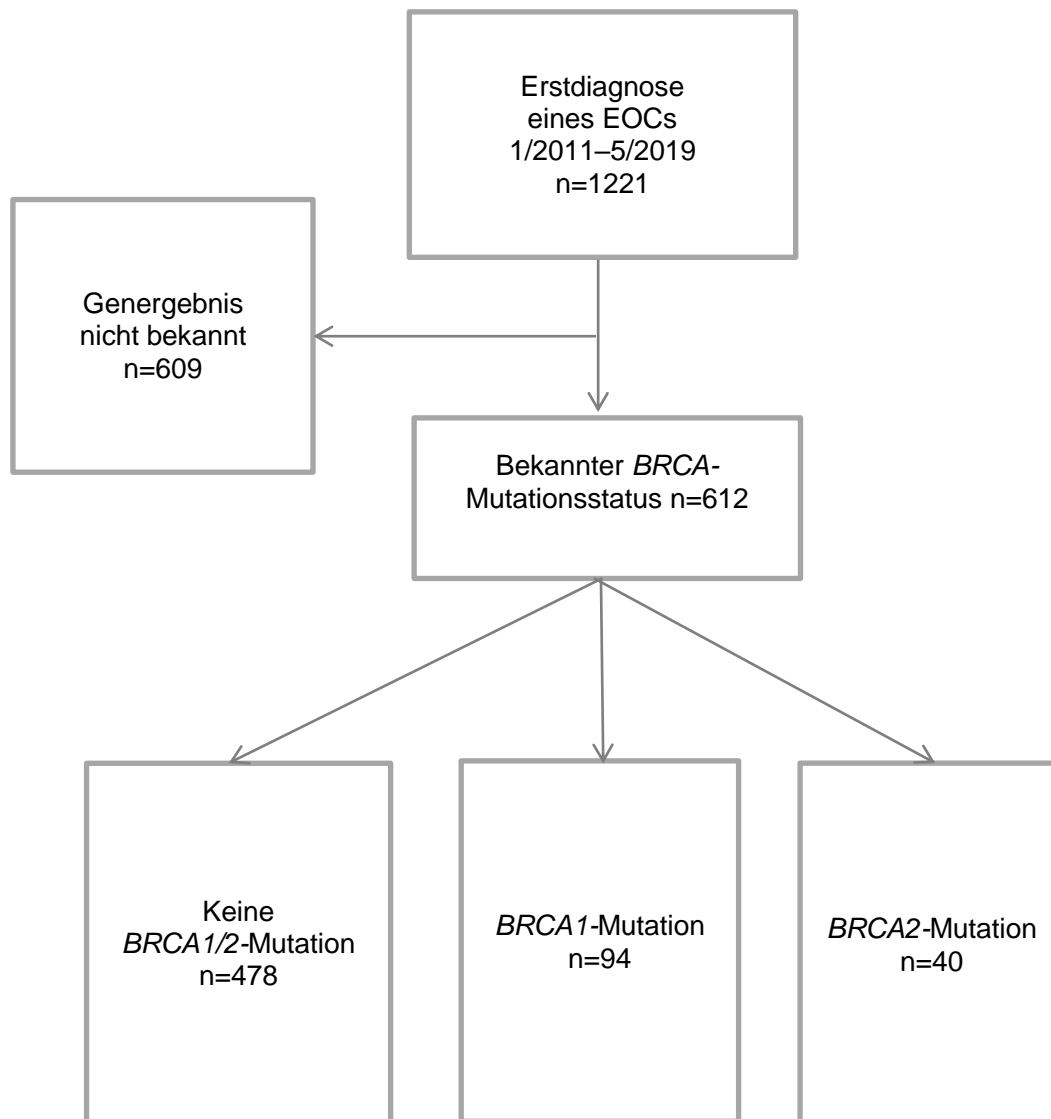
	Gesamt	Unbekannter <i>BRCA</i> -Status	Bekannter <i>BRCA</i> -Status	p-Wert
	1221	609	612	
Alter				0,095
– Median (Spannweite)	59(18-90)	60(21-90)	59(18-90)	
ECOG-Status				<0,001
0	1126(92,2)	544(89,3)	582(95,1)	
>0	95(7,8)	65(10,7)	30(4,9)	
BMI				0,262
<20,0	112(9,2)	55(9)	57(9,3)	
20,0 – 24,9	514(42,1)	245(40,2)	269(44)	
25,0 – 29,9	442(36,2)	237(38,9)	205(33,5)	
≥30,0	153(12,5)	72(11,8)	81(13,2)	
Albumin				0,206
<35	91(7,5)	50(8,2)	41(6,7)	
≥35	917(75,1)	444(72,9)	473(77,3)	
Unbekannt	213(17,4)	115(18,9)	98(16)	
CA125 (M/SD)²¹				0,238
	907(1985)	901(1918)	913(2049)	
Weitere Malignome in der Vorgeschichte				0,123
Mammakarzinom	91(7,5)	36(5,9)	55(9)	
Andere Tumore	81(6,6)	41(6,7)	40(6,5)	
Keine	1049(85,9)	532(87,4)	517(84,5)	
OP				<0,001
Diagnostisch/Notfall/keine OP	76(6,2)	51(8,4)	25(4,1)	
Primäre Debulking-OP	923(75,6)	472(77,5)	451(73,7)	
Intervall-Debulking-OP	222(18,2)	86(14,1)	136(22,2)	
FIGO-Stadium				0,011
FIGO I	137(11,2)	84(13,8)	53(8,7)	
FIGO II	70(5,7)	37(6,1)	33(5,4)	
FIGO III	487(39,3)	247(40,6)	240(39,2)	
FIGO IV	527(43,2)	241(39,6)	286(46,7)	
Histologie				0,154
High-grade serös	947(77,6)	451(74,1)	496(81)	
Low-grade serös	76(6,2)	41(6,7)	35(5,7)	
Klarzellkarzinom	52(4,3)	28(4,6)	24(3,9)	
High-grade endometrioid	46(3,8)	28(4,6)	18(2,9)	
Low-grade endometrioid	25(2)	13(2,1)	12(2)	
Muzinös	41(3,4)	24(3,9)	17(2,8)	
Karzinosarkom	8(0,7)	5(0,8)	3(0,5)	
Maligner Brenner-Tumor	2(0,2)	2(0,3)	0	
Mischtumor	19(1,6)	13(2,1)	6(1)	
Andere	5(0,4)	4(0,7)	1(0,2)	

²¹ Mittelwert/Standartabweichung

4.3.1. Vergleich von Patientinnen mit/ohne *BRCA*-Mutation

Von der in der Keimbahn genetisch getesteten Kohorte (n=612) hatten 478 Teilnehmerinnen keine *BRCA*-Mutation und 94 bzw. 40 Frauen eine *BRCA1*-Mutation bzw. *BRCA2*-Mutation. Insgesamt wiesen somit 21,9% (n=134) der getesteten Frauen eine *BRCA1/2*-Mutation auf. Zur Visualisierung dient die Abbildung 7.

Abbildung 7 Übersicht über die Gesamtkohorte und die einzelnen Gruppen



Von den Patientinnen, die eine genetische *BRCA*-Untersuchung erhalten haben, erfolgte bei 89,4% die Analyse innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose ihres Ovarialkarzinoms (s. Tabelle 15).

Das mittlere Alter der Frauen, bei denen eine *BRCA*-Keimbahntestung durchgeführt wurde (n=612), betrug 58 Jahre (Altersspanne 18-86 Jahre). Patientinnen mit positiver *BRCA1*-Mutation waren zum Zeitpunkt der Testung im Median signifikant jünger (52 (36-74) Jahre) im Vergleich zu den Patientinnen mit *BRCA2*-Mutation (60 (21-76) Jahre) und zu den Patientinnen ohne nachgewiesener Keimbahnmutation (60 (18-86) Jahre). Signifikant häufiger waren die Ovarialkarzinome bei den Patientinnen mit positiver *BRCA1/2*-Keimbahnmutation vom High-grade serösen Typ als bei den Nicht-Merkmalsträgerinnen (*gBRCA1*-Mut: 98,9%, *gBRCA2*-Mut: 97,5% vs. *gBRCA1/2*-WT: 76,2%; $p < 0,001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Kohortengruppen bezogen auf folgende Parameter: ECOG-Status, BMI, prä-operatives Serumalbumin- und prä-operativer CA125-Spiegel, weitere maligne Vorerkrankungen, chirurgisches Operationsverfahren, FIGO-Stadium bei Erstdiagnose (ED) und Zeitpunkt der genetischen Testung (≤ 2 Jahre nach ED).

Tabelle 15 Klinische Charakteristik der auf *BRCA* getesteten Kohorten

	Gesamt	Keine <i>BRCA</i>- Mutation	<i>BRCA</i>1- Mutation	<i>BRCA</i>2- Mutation	p-Wert
	612	478	94	40	
Alter					<u>0,001</u>
– Median (Altersspanne)	58(18-86)	60(18-86)	52(36-74)	60(21-76)	
ECOG-Status					0,270
0	582(95,1)	451(94,4)	92(97,9)	39(97,5)	
>0	30(4,9)	27(5,6)	2(2,1)	1(2,5)	
BMI					0,105
<20,0	57(9,3)	43(9)	13(13,8)	1(2,5)	
20,0 – 24,9	269(44)	216(45,2)	38(40,4)	15(37,5)	
25,0 – 29,9	205(33,5)	151(31,6)	34(36,2)	20(50)	
≥30,0	81(13,2)	68(14,2)	9(9,6)	4(10)	
Albumin					0,621
<35	41(6,7)	35(7,3)	4(4,3)	2(5)	
≥35	473(77,3)	363(75,9)	78(83)	32(80)	
Unbekannt	98(16)	80(16,7)	12(12,8)	6(15)	
CA125 (M/SD)					0,184
	913(2049)	838(1884)	1392(2896)	644(1004)	
Weitere Malignome in der Vorgeschichte					0,146
Mammakarzinom	55(9)	37(7,7)	14(14,9)	4(10)	
Andere Tumore	40(6,5)	35(7,3)	3(3,2)	2(5)	
Keine	517(84,5)	406(84,9)	77(81,9)	34(85)	
OP					0,774
Diagnostisch/Notfall/keine OP	25(4,1)	16(3,3)	3(3,2)	0	
Primäre Debulking-OP	451(73,7)	301(63)	62(66)	27(67,5)	
Intervall-Debulking-OP	136(22,2)	52(10,9)	9(9,6)	0	
FIGO-Stadium					0,090
FIGO I	53(8,7)	49(10,3)	4(4,3)	0	
FIGO II	33(5,4)	27(5,6)	5(5,3)	1(2,5)	
FIGO III	240(39,2)	179(37,4)	39(41,5)	22(55)	
FIGO IV	286(46,7)	223(46,7)	46(48,9)	17(42,5)	
Histologie					<u><0,001</u>
High-grade serös	496(81)	364(76,2)	93(98,9)	39(97,5)	
Andere	116(19)	35(7,3)	1(1,1)	1(2,5)	
Gentest ≤ 2 Jahre nach ED					0,406
	547(89,4)	423(88,5)	87(92,6)	37(92,5)	

4.4. Zusammenhang zwischen dem *BRCA*-Mutations-Status und dem intra-/perioperativen Outcome

Nachfolgend war es unser Ziel, zu evaluieren, ob in Bezug auf intra-/perioperative Faktoren zwischen Patientinnen mit/ohne *BRCA*-Mutation eine Besonderheit bestand. Um hierzu eine sinnvolle Vergleichbarkeit der Gruppen zu erzielen, wurden die nachfolgenden Analysen auf folgende Patientengruppe beschränkt: Patientinnen mit einem FIGO III/IV-Stadium und High-grade seröser Histologie, die einer Debulking-Operation unterzogen wurden (n=471) (s.Tabelle 16). In dieser Kohorte konnte in 72,6% eine makroskopische Komplettresektion (TR=0) erreicht werden. Es ließ sich darin kein signifikanter Unterschied zwischen der *BRCA*-positiven und *BRCA*-negativen Subgruppe feststellen (TR=0: 76,4% vs. 71,2%, p=0,265).

Des Weiteren fokussierten wir uns auf die Frage, ob in Abhängigkeit vom *BRCA*-Status möglicherweise ein verändertes Tumor-Ausbreitungsmuster bedingt sein könnte. Hierzu wurden die erforderlichen operativen Maßnahmen („surgical procedures“) in beiden Gruppen verglichen, die indirekt eine Aussage über das Ausbreitungsmuster ergeben könnten. Es zeigte sich hierbei kein Unterschied in der Rate der erforderlichen chirurgischen Maßnahmen: Splenektomieraten (40,2% vs. 36,6%, p=0,483), Leberteilresektionsraten (18,9% vs. 16,9%, p=0,605), Darmresektionsraten (58,3% vs. 60,2%, p=0,708) und dem Peritonealen Cancer Index (medianer PCI: 12 vs. 13, p=0,512).

Tabelle 16 Übersicht über die FIGO III/IV-Kohorte mit serösem High-grade Tumor und Debulking-OP

	Total
n	471
OP-Art	
Primär-OP	348(73,9)
Intervall-OP	123(26,1)
ECOG-Status	
0	455(96,6)
>0	16(3,4)
Albumin	
≥35	382(81,1)
<35	34(7,2)
unbekannt	55(11,7)
ACCI	
0-1	190(40,3)
2-3	222(47,1)
≥4	59(12,5)
Aszites	
≤500	355(75,4)
>500	116(24,6)
Weitere Malignome in der Vorgeschichte	
Keine Tumore	398(84,5)
Mammakarzinom	45(9,6)
Andere Tumore	28(5,9)
Postoperativer Tumorrest	
TR0	342(72,6)
TR>0	129(27,4)
FIGO	
FIGO III	229(48,6)
FIGO IV	242(51,4)
BRCA	
Negativ	344(73)
Positiv	127(27)

4.5. Zusammenhang zwischen den klinischen Faktoren und der postoperativen Morbidität/Mortalität

Nachfolgende Analysen beziehen sich ebenfalls auf die in Kapitel 4.4. erwähnte Kohorte. Es konnten in der Gesamtgruppe (n=471) in 17,2% der Fälle schwerwiegende postoperative Komplikationen (CDC Clavien-Dindo-Classification Grad 3-5) verzeichnet werden. Folgende Variablen wurden in diesem Zusammenhang auf eine Risikosteigerung untersucht: das Operationsverfahren, der altersadjustierte Charlson-Komorbiditäts-Index (ACCI), der Eastern Co-operative Oncology Group Performance-Status (ECOG), das FIGO-Stadium, das prä-operative Serumalbumin, die Menge des intraoperativen Blutverlustes, die operative Zeitdauer, der Surgical Complexity Score, eine erfolgte Dünn-/Dickdarmresektion, der postoperative Tumorrest und der *BRCA1/2*-Status in der Keimbahn.

In der univariaten Analyse bestand zwischen der Komplikationsrate (CDC 3-5) und folgender Parameter ein signifikanter Zusammenhang: dem altersadjustierten Charlson-Komorbiditäts-Index ≥ 4 (ACCI) (OR 2,15, 95%-KI(1,03-4,50); $p=0,042$), dem FIGO-Stadium (OR 4,31, 95%-KI(1,29-14,4); $p=0,017$), dem intraoperativen Blutverlust ($>500\text{ml}$) (OR 1,65; 95%-KI(1,02-2,67); $p=0,042$), der Operationsdauer ($>360\text{ min}$) (OR 3,09, 95%-KI(1,87-5,12); $p<0,001$) und der Durchführung einer Dickdarm- (OR 2,75, 95%-KI(1,60-4,73); $p<0,001$) bzw. Dünndarmoperation (OR 3,18, 95%-KI(1,63-6,18); $p=0,001$) (s. Tabelle 17).

Diese Faktoren gingen in die multivariate Berechnung ein, dabei blieben Folgende weiterhin signifikant für die Entstehung einer CDC3-5: ein altersadjustierte Charlson-Komorbiditäts-Index ≥ 4 (ACCI) (OR 2,63, 95%-KI(1,15-6,03); $p=0,022$), eine längere Operationsdauer von $>360\text{ min}$. (OR 2,40, 95%-KI(1,33-4,32); $p=0,004$) und die Durchführung einer Dickdarm- (OR 2,08, 95%-KI(1,06-4,09); $p=0,034$) bzw. Dünndarmresektion (OR 2,49, 95%-KI(1,21-5,15); $p=0,014$) (s. Tabelle 17).

In beiden Analysen war jeweils der *BRCA*-Status kein prädiktiver Faktor für Morbidität und Mortalität.

Tabelle 17 Univariate und multivariate Untersuchung anhand klinischer Faktoren für schwere postoperative Komplikationen

Faktoren	Gesamt	Komplikationsfälle	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
			Odds Ratio (KI95%)	p-Wert	Odds Ratio (KI95%)	p-Wert
n	471	81(17,2)				
OP-Art						
Primär-OP	348(73,9)	63(18,1)	1			
Intervall-OP	123(26,1)	18(14,6)	0,78 (0,44-1,37)	0,382		
ACCI						
0-1	190(40,3)	24(12,6)	1		1	
2-3	222(47,1)	43(19,4)	1,66 (0,97-2,85)	0,066	1,80 (0,98-3,29)	0,057
≥4	59(12,5)	14(23,7)	2,15 (1,03-4,50)	0,042	2,63 (1,15-6,03)	0,022
ECOG-Status						
0	455(96,6)	79(17,4)	1			
>0	16(3,4)	2(12,5)	0,68 (0,15-3,05)	0,815		
FIGO						
III A/III B	54(12,4)	3(5,6)	1		1	
III C	140(32,1)	23(16,4)	3,34 (0,96-11,60)	0,058	2,24 (0,62-8,09)	0,217
IV	242(55,5)	49(20,2)	4,31 (1,29-14,40)	0,017	2,73 (0,79-9,49)	0,113
Albumin						
≥35	382(81,1)	67(17,5)	1			
<35	34(7,2)	7(20,6)	1,22 (0,51-2,29)	0,656		
Unbekannt	55(11,7)	7(12,7)	0,68 (0,30-1,58)	0,376		
Blutverlust						
≤500 ml	286(60,7)	41(14,3)	1		1	
>500 ml	185(39,3)	40(21,6)	1,65 (1,02-2,67)	0,042	0,83 (0,47-1,44)	0,501
Operationsdauer in min.						
≤360	359(76,2)	46(12,8)	1		1	
>360	112(23,8)	35(31,3)	3,09 (1,87-5,12)	<0,001	2,40 (1,33-4,32)	0,004
OP-Komplexitäts-Score- Median						
Niedrig/mittel(≤7)	161(34,2)	20(12,5)	1			
Hoch ≥8	310(65,8)	61(19,7)	1,75 (0,99-2,96)	0,053		
Dickdarm-resektion						
Nein	205(43,5)	20(9,8)	1		1	
Ja	266(56,5)	61(22,5)	2,75 (1,60-4,73)	<0,001	2,08 (1,06-4,09)	0,034
Dünndarm-resektion						
Nein	427(90,7)	65(15,2)	1		1	
Ja	44(9,3)	16(36,4)	3,18	0,001	2,49	0,014

			(1,63-6,18)		(1,21-5,15)	
Tumorrest (TR) in mm						
<i>TR=0</i>	342(72,6)	62(18,1)	1			
<i>TR= >0</i>	129(27,4)	19(14,7)	0,78 (0,45-1,36)	0,385		
BRCA-Mutation						
<i>Nein</i>	344(73)	75(19,9)	1		1	
<i>Ja</i>	127(27)	14(11,8)	0,62 (0,34-1,11)	0,110	0,56 (0,28-1,10)	0,093

4.6. Prognosefaktoren für das Progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben

Durch univariate und multivariate Analysen untersuchten wir anhand der in Kapitel 4.4 beschriebenen Kohorte, welche klinischen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) haben, darunter auch der *BRCA*-Status. Das mediane Follow-up betrug in dieser Gruppe 31 Monate. In dieser Zeit kam es bei 248 Patientinnen (52,7%) zu einer Progression bzw. einem Rezidiv, während 133 Patientinnen verstarben (28,2%) (s. Tabelle 18).

4.6.1. Prognostische Faktoren für das Progressionsfreien Überleben

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten traten bei 248 (52,7%) eine Progression bzw. ein Rezidiv auf. Im Median betrug das Progressionsfreie Überleben 26 Monate in der Gesamtkohorte, 23 Monate in der Gruppe der Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation und 33 Monate in der Gruppe der Genmerkmalsträgerinnen ($p < 0,001$).

Es stellten sich in der univariaten Untersuchung folgende prognostische Faktoren heraus, die einen signifikanten Einfluss auf das PFS haben: die OP-Modalität (Intervall-Operation HR 2,08, 95%-KI(1,57-2,76; $p < 0,001$), die Aszitesmenge (> 500 ml) (HR 1,53, 95%-KI(1,17-2,01; $p = 0,002$), Malignomerkkrankungen in der Vorgeschichte (HR 1,61, 95%-KI(1,04-2,50); $p = 0,034$), der postoperativ verbliebene Tumorst (HR 2,60, 95%-KI(2,00-3,39); $p < 0,001$) und das FIGO-Stadium (HR 1,88, 95%-KI(1,46-2,43); $p < 0,001$). Als prognostisch günstig erwiesen sich eine pathogene *BRCA*-Mutation (HR 0,51, 95%-KI(0,38-0,70); $p < 0,001$) und das Erkranken an einem Mammakarzinom (HR 0,52, 95%-KI(0,31-0,87); $p = 0,013$) (s. Tabelle 18).

In der multivariaten Analyse waren weiterhin folgende Faktoren signifikant für ein kürzeres PFS: eine durchgeführte Intervall-Operation (HR 2,40, 95%-KI(1,79-3,23); $p < 0,001$), ein Tumor einer anderen Entität in der Eigenanamnese mit Ausnahme eines Mammakarzinoms (HR 1,83, 95%-KI(1,17-2,87); $p = 0,009$), ein postoperativer Residualtumor (HR 2,60, 95%-KI(1,98-3,43); $p < 0,001$) und ein FIGO IV-Stadium (HR 1,58, 95%-KI(1,22-2,06); $p = 0,001$). Als signifikanter Überlebensvorteil verblieb ein positiver *BRCA*-Status (HR 0,58, 95%-KI(0,43-0,79); $p = 0,001$) und das Erkranken an einem Mammakarzinom (HR 0,54, 95%-KI(0,32-0,90); $p = 0,019$) (s. Tabelle 18).

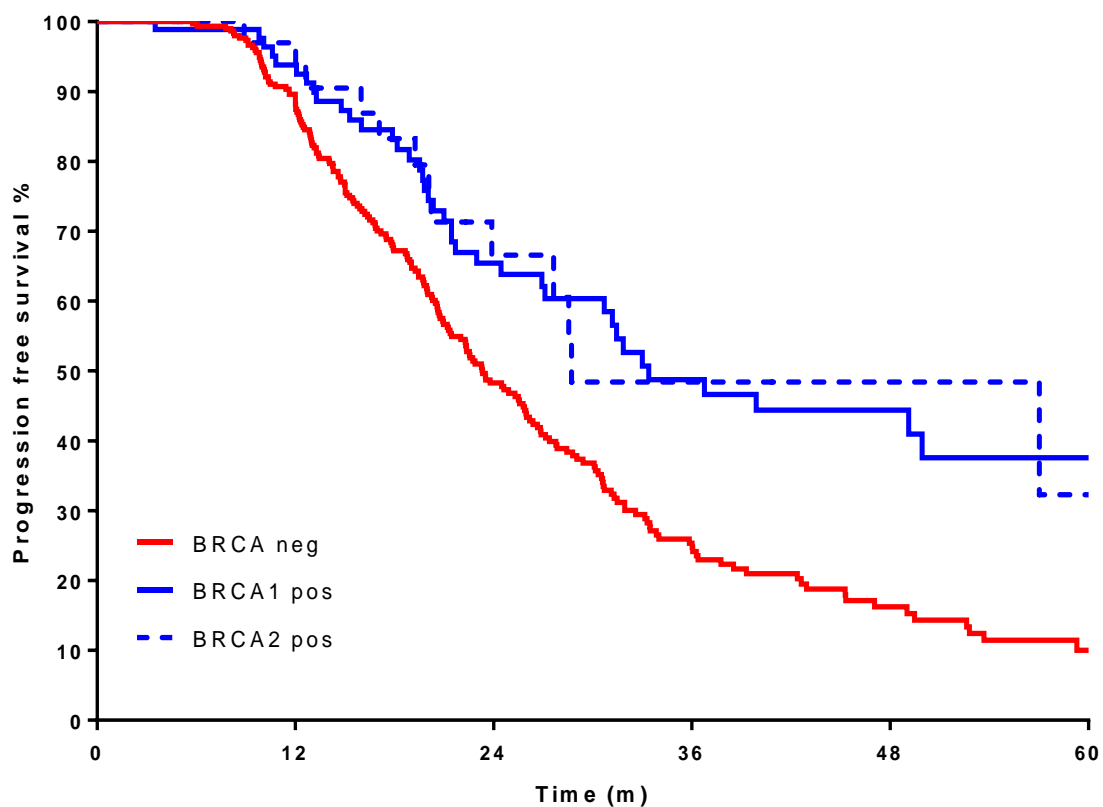
Das mediane PFS für Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation betrug 33 Monate im Vergleich zu Frauen ohne Mutation (23 Monate), Tabelle 18 und Abbildung 8.

Tabelle 18 Prognostische Faktoren für das Progressionsfreie Überleben anhand univariater und multivariater Analysen

	Gesamt	Progres- sions- ereignis	Medianes PFS in Monaten	Univariate Untersuchung		Multivariate Untersuchung	
				HR (KI95%)	p-Wert	HR (KI95%)	p-Wert
n	471	248(52,7)	26				
OP							
Primär-OP	348(73,9)	180(51,7)	28	1(Ref.)		1(Ref.)	
Intervall-OP	123(26,1)	68(55,3)	19	2,08 (1,57-2,76)	<0,001	2,40 (1,79-3,23)	<0,001
ECOG- Status							
0	455(96,6)	242(53,2)	26	1(Ref.)			
>0	16(3,4)	6(37,5)	23	0,68 (0,30-1,53)	0,354		
Albumin							
≥35	382(81,1)	195(51)	27	1(Ref.)			
<35	34(7,2)	18(52,9)	22	1,24 (0,76-2,01)	0,176		
Unbekannt	55(11,7)	35(63,6)	24	1,28 (0,90-1,84)	0,385		
ACCI							
0-1	190(40,3)	105(55,3)	26	1(Ref.)			
2-3	222(47,1)	109(49,1)	26	1,07 (0,82-1,40)	0,609		
≥4	59(12,5)	34(57,6)	20	1,24 (0,84-1,83)	0,275		
Aszites in ml							
≤500	355(75,4)	173(48,7)	28	1(Ref.)		1(Ref.)	
>500	116(24,6)	75(64,7)	23	1,53 (1,17-2,01)	0,002	1,13 (0,82-1,55)	0,471
Weitere Malignome in der Vorge- schichte							
Keine Tumore	398(84,5)	210(52,8)	26	1(Ref.)		1(Ref.)	
Mamma- karzinom	45(9,6)	16(35,6)	53	0,52 (0,31-0,87)	0,013	0,54 (0,32-0,90)	0,019
Andere Tumore	28(5,9)	22(78,6)	23	1,61 (1,04-2,50)	0,034	1,83 (1,17-2,87)	0,009
Tumorrest (TR) in mm							
TR= 0	342(72,6)	155(45,3)	31	1(Ref.)		1(Ref.)	
TR>0	129(27,4)	93(72,1)	19	2,60 (2,00-3,39)	<0,001	2,60 (1,98-3,43)	<0,001

FIGO							
<i>FIGO III</i>	229(48,6)	101(44,1)	32	1(Ref.)		1(Ref.)	
<i>FIGO IV</i>	242(51,4)	147(60,7)	22	1,88 (1,46-2,43)	≤0,001	1,58 (1,22-2,06)	0,001
BRCA							
<i>Negativ</i>	344	195(56,7)	23	1(Ref.)		1(Ref.)	
<i>Positiv</i>	127	53(41,7)	33	0,51 (0,38-0,70)	≤0,001	0,58 (0,43-0,79)	0,001

Abbildung 8 Progressionsfreie Überleben der Patientinnen mit vs. ohne *BRCA1/2-Mutation* in % in Abhängigkeit zur Zeit (in Monaten)



4.6.2. Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben

Ferner wurde analysiert, welche klinischen Variablen, darunter auch der *BRCA-Status*, signifikant mit dem Gesamtüberleben (OS) assoziiert sind.

Das mediane Gesamtüberleben in der Gesamtkohorte betrug 58 Monate, in der Gruppe ohne pathogener *BRCA1/2*-Keimbahnmutation 56 Monate und in der Patientengruppe der Merkmalsträgerinnen 80 Monate ($p=0,005$) (s. Tabelle 19, Abbildung 9).

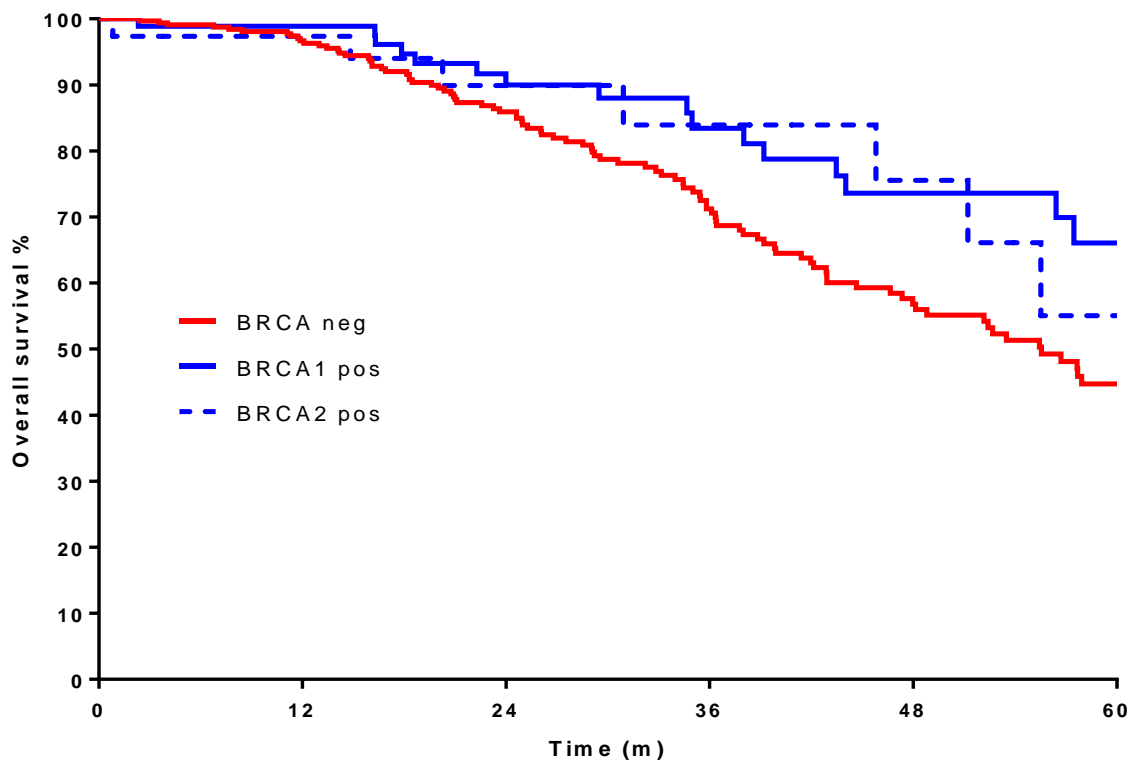
Als weitere signifikante Einflussfaktoren in der univariaten Analyse zeigten sich: die OP-Modalität (Intervall-Debulking HR 2,26, 95%-KI(1,52-3,56); ($p<0,001$), die Aszitesmenge ($>500\text{ml}$) (HR 1,60, 95%-KI(1,11-2,30); $p=0,011$), der postoperative Tumorrest ($\text{TR}>0$; HR 2,83, 95%-KI(2,00-4,01); $p<0,001$) und das FIGO-IV Stadium (HR 2,07, 95%-KI(1,45-2,96); $p<0,001$). Das Vorliegen einer *BRCA-Mutation* war in der univariaten Analyse mit einem günstigeren Gesamtüberleben assoziiert (HR 0,54, 95%-KI(0,35-0,84); $p=0,005$) (s. Tabelle 19).

Auch nach der multivariaten Analysen konnte gezeigt werden, dass die OP-Modalität (Intervall-Debulking HR 2,59, 95%-KI(1,71-3,91); $p<0,001$), der postoperativ verbliebene Tumorrest (HR 2,93, 95%-KI(2,04-4,23); $p<0,001$) und ein FIGO-IV Stadium (HR 1,62, 95%KI(1,13-2,34); $p=0,009$) signifikant mit einem schlechteren OS assoziiert waren. Eine *BRCA-Mutation* zeigte zwar den Trend (HR 0,66, 95%-KI(0,43-1,02); $p=0,062$) zu einem besseren OS, allerdings war dieser Parameter in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant (s. Tabelle 19).

Tabelle 19 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben anhand univariater und multivariater Analysen

	Gesamt	Todesfälle	Medianes OS in Monaten	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
				HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
	471	133(28,2)	58				
OP							
Primär-OP	348(73,9)	98(28,2)	63	1(Ref.)		1(Ref.)	
Intervall-OP	123(26,1)	35(28,5)	46	2,26 (1,52-3,56)	<0,001	2,59 (1,71-3,91)	<0,001
ECOG-Status							
0	455(96,6)	129(28,4)	58				
>0	16(3,4)	4(25)	-	-			
Albumin							
≥35	382(81,1)	102(26,7)	58	1(Ref.)			
<35	34(7,2)	11(32,4)	62	1,45 (0,78-2,71)	0,243		
Unbekannt	55(11,7)	20(36,4)	67	0,83 (0,51-1,35)	0,454		
ACCI							
0-1	190(40,3)	50(26,3)	69	1(Ref.)			
2-3	222(47,1)	61(27,5)	62	1,26 (0,87-1,84)	0,227		
≥4	59(12,5)	22(37,3)	51	1,55 (0,94-2,57)	0,087		
Aszites in ml							
≤500	355(75,4)	89(25,1)	66	1(Ref.)		1(Ref.)	
>500	116(24,6)	44(37,9)	48	1,60 (1,11-2,30)	0,011	1,38 (0,91-2,09)	0,134
Weitere Malignome in der Vorgeschichte							
Keine Tumore	398(84,5)	109(27,4)	58	1(Ref.)			
Mammakarzinom	45(9,6)	10(22,2)	99	0,69 (0,36-1,32)	0,258		
Andere Tumore	28(5,9)	14(50)	43	1,55 (0,93-2,84)	0,091		
Tumorrest (TR) in mm							
TR=0	342(72,6)	74(21,6)	68	1(Ref.)		1(Ref.)	
TR>0	129(27,4)	59(45,7)	39	2,83 (2,00-4,01)	<0,001	2,93 (2,04-4,23)	<0,001
FIGO							
FIGO III	229(48,6)	52(22,7)	71	1(Ref.)		1(Ref.)	
FIGO IV	242(51,4)	81(33,5)	48	2,07 (1,45-2,96)	<0,001	1,62 (1,13-2,34)	0,009
BRCA							
Negativ	344	107(31,1)	56	1(Ref.)		1(Ref.)	
Positiv	127	26(20,5)	80	0,54 (0,35-0,84)	0,005	0,66 (0,43-1,02)	0,062

Abbildung 9 Gesamtüberleben in % der Patientinnen mit vs. ohne *BRCA1/2*-Mutation in Abhängigkeit zur Zeit (in Monaten)



Da der postoperative Tumorrest ein wichtiger prognostisch relevanter Parameter ist, führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, in der die o.g. Patientinnen abhängig von ihrem Tumorrest gesondert analysiert wurden.

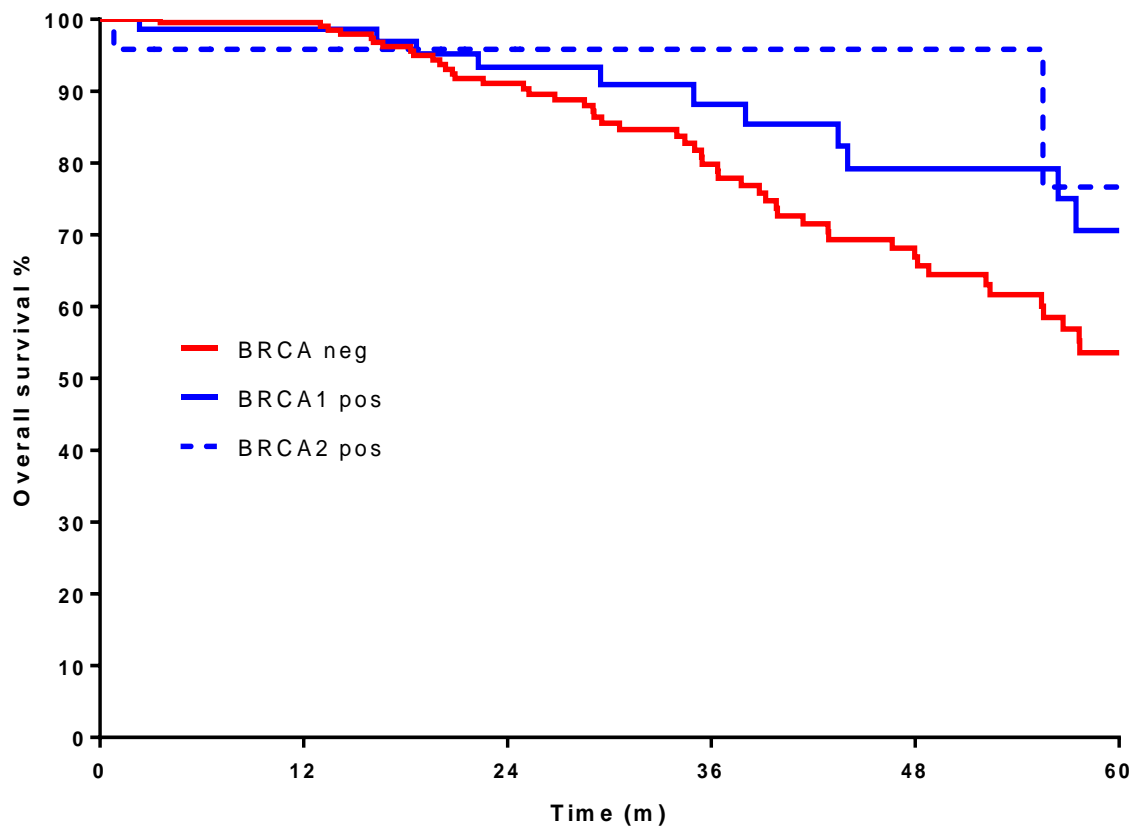
Zunächst wurde hierzu die Gruppe der Patientinnen mit einer makroskopischen Komplettresektion betrachtet (TR=0; n= 342). Folgende Faktoren erwiesen sich in der univariaten Analyse als prognostisch signifikant: eine Intervall-Operation (HR 2,19, 95%-KI(1,30-3,70) p=0,003), ein Aszites >500 ml (HR 2,18, 95%-KI(1,31-3,60); p=0,002), ein FIGO IV-Stadium (HR 2,46, 95%-KI(1,53-3,97); p=0,001); eine *BRCA*-Mutation (HR 0,52, 95%-KI(0,30-0,93); p=0,026) erwies sich als prognostisch günstiger Überlebensvorteil.

Eine Intervall-Operation (HR 2,34, 95%-KI(1,33-4,13); p=0,003), ein Aszites >500 ml (HR 2,54, 95%-KI(1,48-4,37); p=0,001) und ein FIGO IV-Stadium (HR 2,07, 95%-KI(1,27-3,36); p=0,004) waren auch weiterhin in der multivariaten Untersuchung signifikant (s. Tabelle 20).

Tabelle 20 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei TR=0 anhand univariater und multivariater Analysen

	Gesamt	Todesfälle	Medianes OS in Monaten	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
				HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
	342	74(21,6)	67				
OP							
Primär-OP	250(73,1)	54(21,6)	79	1(Ref.)		1(Ref.)	
Intervall-OP	92(26,9)	20(21,7)	60	2,19 (1,30-3,70)	0,003	2,34 (1,33-4,13)	0,003
ECOG-Status							
0	331(96,8)	73(22,1)	67				
>0	11(3,2)	1(9,1)	-	-			
Albumin							
≥35	294(86)	61(20,7)	66	-			
<35	15(4,4)	2(13,3)	-				
Unbekannt	33(9,6)	11(33,3)	80				
ACCI							
0-1	146(42,8)	30(20,5)	83	1(Ref.)			
2-3	154(44,9)	33(21,4)	66	1,43 (0,87-2,37)	0,155		
≥4	42(12,3)	11(26,2)	61	1,43 (0,72-2,87)	0,311		
Aszites in ml							
≤500	279(81,5)	52(18,7)	80	1(Ref.)		1(Ref.)	
>500	63(18,5)	22(34,9)	48	2,18 (1,31-3,60)	0,002	2,54 (1,48-4,37)	0,001
Weitere Tumore in der Vorgeschichte							
Keine Tumore	288(84,2)	60(20,9)	66	1(Ref.)			
Mammakarzinom	33(9,7)	6(18,2)	99	0,69 (0,30-1,60)	0,386		
Andere Tumore	21(6,2)	8(38,1)	48	1,95 (0,93-4,11)	0,078		
FIGO							
FIGO III	180(52,5)	30(16,8)	83	1(Ref.)		1(Ref.)	
FIGO IV	162(47,5)	44(27,2)	57	2,46 (1,53-3,97)	≤0,001	2,07 (1,27-3,36)	0,004
BRCA							
Negativ	245(71,6)	59(24,2)	63	1(Ref.)		1(Ref.)	
Positiv	97(28,4)	15(15,5)	-	0,52 (0,30-0,93)	0,026	0,59 (0,33-1,05)	0,075

Abbildung 10 Gesamtüberleben in % der TR=0 Patientinnen mit vs. ohne *BRCA1/2*-Mutation in Abhängigkeit von der Zeit (in Monaten)



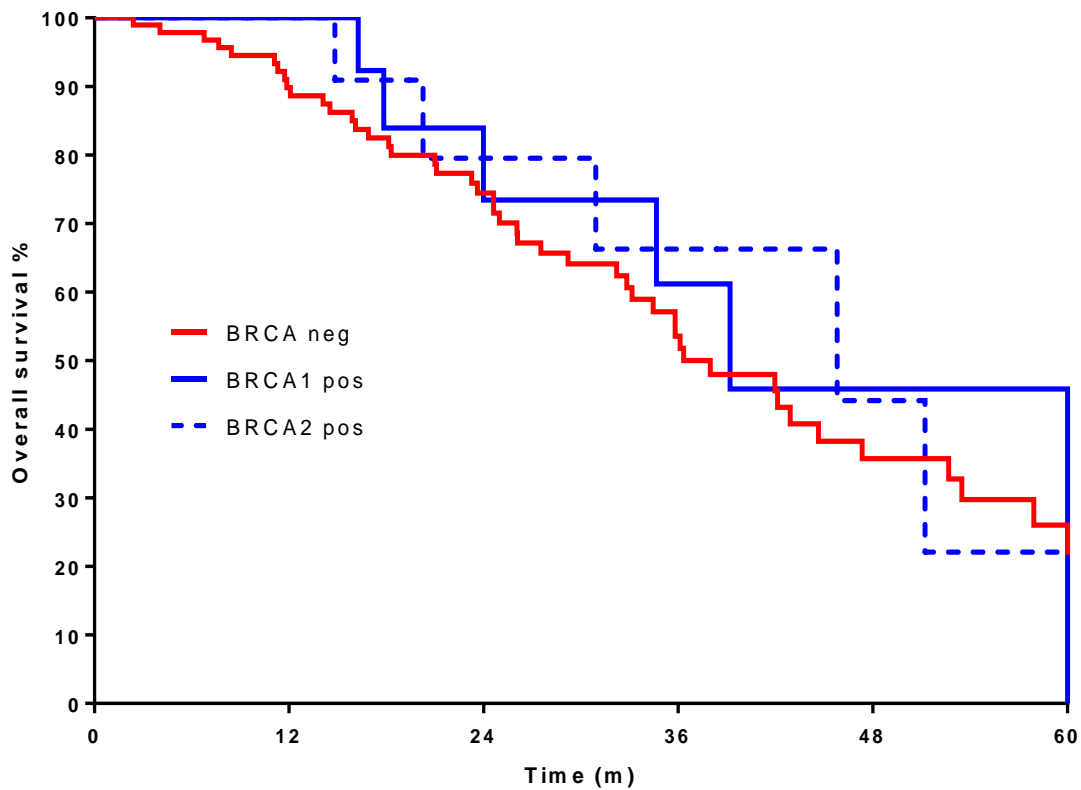
Das mediane Gesamtüberleben für Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation konnte für den Zeitraum nicht ermittelt werden, da es noch nicht erreicht wurde. Frauen ohne Mutation hatten im Median ein Gesamtüberleben von 63 Monate (s. Tabelle 20 und Abbildung 10).

Bei 129 Patientinnen verblieb postoperativ ein Residualtumor (s. Tabelle 21). In dieser Sensitivitätsanalyse wurde (uni- und multivariat) lediglich die Intervall-OP (multivariat HR 3,56, 95%-KI (1,77-7,16); $p < 0,001$) identifiziert. Ferner erwies sich in dieser Untersuchung der *BRCA*-Status weder in der univariaten (HR 0,67, 95%-KI (0,30-1,36); $p = 0,254$), noch in der multivariaten Analyse (HR 0,73, 95%-KI (0,34-1,56), $p = 0,414$) als prognostischer Überlebensvorteil (s. Tabelle 21).

Tabelle 21 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei TR>0 anhand univariater und multivariater Analysen

	Gesamt	Todesfälle	Medianes OS in Monaten	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
				HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
	129	59(45,7)	39				
OP							
Primär-OP	98(76)	44(44,9)	45	1(Ref.)		1(Ref.)	
Intervall-OP	31(24)	15(48,4)	23	4,31 (2,20-8,43)	<0,001	3,56 (1,77-7,16)	<0,001
ECOG-Status							
0	124(96,1)	56(45,2)	42	1(Ref.)			
>0	5(3,9)	3(60)	25	1,69 (0,52-5,46)	0,379		
Albumin							
≥35	88(68,2)	41(46,6)	36	1(Ref.)			
<35	19(14,7)	9(47,4)	24	1,17 (0,57-2,43)	0,664		
Unbekannt	22(17,1)	9(40,9)	42	0,59 (0,28-1,22)	0,454		
ACCI							
0-1	44(34,1)	20(45,5)	33	1(Ref.)			
2-3	68(52,7)	28(41,2)	46	0,65 (0,36-1,18)	0,159		
≥4	17(13,2)	11(64,7)	36	1,25 (0,54-2,56)	0,550		
Aszites in ml							
≤500	76(58,9)	37(48,7)	36	1(Ref.)			
>500	53(41,1)	22(41,5)	47	0,63 (0,35-1,13)	0,089		
Weitere Malignome in der Vorgeschichte							
Keine Tumore	110(85,3)	49(44,5)	38	1(Ref.)			
Mammakarzinom	12(9,3)	4(33,3)	51	0,79 (0,28-2,19)	0,646		
Andere Tumore	7(5,4)	6(85,7)	43	1,15 (0,45-2,51)	0,749		
FIGO							
FIGO III	49(38)	22(44,9)	39	1(Ref.)			
FIGO IV	80(62)	37(46,3)	40	1,16 (0,49-2,70)	0,605		
BRCA							
Negativ	99(76,7)	48(48,5)	36	1(Ref.)		1(Ref.)	
Positiv	30(23,3)	11(36,7)	46	0,67 (0,30-1,36)	0,254	0,73 (0,34-1,56)	0,414

Abbildung 11 Gesamtüberleben in % der TR>0 Patientinnen mit vs. ohne *BRCA1/2*-Mutation in Abhängigkeit zur Zeit (in Monaten)



Das mediane Gesamtüberleben für Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation betrug 46 Monate im Vergleich zu Frauen ohne Mutation (36 Monate) (s. Tabelle 21 und Abbildung 11).

5. Diskussion

In dieser Arbeit haben wir an einem großen Kollektiv erstmals die Prävalenz einer pathogenen *BRCA*-Mutation (und anderer Gene) in Abhängigkeit von der allgemeingültigen deutschen Erblichkeits-Checkliste evaluiert. Dabei konnten wir feststellen, dass die Mutationswahrscheinlichkeit auch bei Patientinnen mit singulärem Ovarialkarzinom (CLS Score 2) bereits mit 10,8% über der geforderten 10% Schwelle liegt und somit alle Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom zu einer genetischen Beratung/Testung, unabhängig von einer familiären Belastung, prädestiniert sind. Ferner haben wir detailliert klinische und histopathologische Unterschiede von Patientinnen mit und ohne *BRCA*-Mutation evaluiert und deren Relevanz in Bezug auf das operative Outcome und Langzeitüberleben korreliert. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass der *BRCA*-Status weder als isolierter Faktor einen Einfluss auf die erforderlichen OP-Prozeduren zeigte, noch dass sich die postoperative Morbidität/Mortalität dadurch änderte. Einen signifikanten Überlebensvorteil für das Progressionsfreie Überleben konnten wir für *BRCA*-Trägerinnen in der uni- und multivariaten Analyse feststellen. Für das Gesamtüberleben war diese Beobachtung nur bedingt (univariat, aber nicht multivariat) nachvollziehbar. Der postoperative Tumorrest zeigte sich durchweg als der prognostisch stärkste Prognoseparameter.

5.1. Die Prävalenz pathogener *BRCA1/2*-Mutationen bei singulärem Ovarialkarzinom

Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung für eine *BRCA1/2*-Mutation wird mit 1:300-500 geschätzt [155][159][160][161][162]. Dies rechtfertigt daher keine undifferenzierte genetische Populationstestung. Um allerdings Frauen mit einem deutlich erhöhtem Risiko (>10%) für eine *BRCA1/2*-Mutation detektieren zu können, wurden in der Vergangenheit unterschiedliche Methoden entworfen [163][164][165][166][167][168][169] [170][171], die zumeist zum einen auf das Alter bei Ersterkrankung, zum anderen auf der eigenen und/oder familiären Anamnese für ein Mamma- bzw. ein Ovarialkarzinom beruhen. Anhand dieser Daten wurde das Risiko, eine pathogene Mutation zu tragen, geschätzt bzw. errechnet. Für Deutschland wurden ebenfalls Kriterien definiert, die das Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs bewertet und aktualisiert, um anhand dieser entscheiden zu können, ob einer Betroffenen oder Ratsuchenden eine genetische Beratung und Testung angeraten werden sollte. Zur einfacheren Handhabung wurde hierzu eine Checkliste erarbeitet, die über das Internet einfach abrufbar ist und auch von der Deutschen Krebsgesellschaft im Rahmen der Zertifizierungsprozesse abgefragt wird. Eine Beratung/Testung ist auf Basis dieser Erblichkeits-Checkliste ab einem Scorewert von (CLS) ≥ 3 Punkte gegeben [21][153]. Für Patientinnen mit einem Mammakarzinom wurde bereits gezeigt, dass der Checklisten-Score einen guten Voraussagewert über die *BRCA1/2*-Mutations-Prävalenz hat [170]. Ovarialkarzinom-Patientinnen, die keine weiteren Angehörigen haben, die an einem Mamma-/ und/oder Ovarialkarzinom erkrankt sind (sog. singuläre Ovarialkarzinome), weisen laut diesen Kriterien einen Scorewert von CLS 2 Punkten auf und werden daher primär anhand dieser Checkliste nicht als Patientinnen mit einer Testungsindikation identifiziert. Auf der Internet-Web-Seite des Deutschen Konsortiums wird zwar in den Testkriterien die Patientin mit singulärem Ovarialkarzinom gelistet, aber anhand der aktuell (Stand Juni 2020) gültigen Checkliste noch nicht eindeutig gekennzeichnet. Diese „Lücke“ ist insofern relevant, da auch Frauen mit einem singulären Ovarialkarzinom eine *BRCA1/2*-Mutation mit >10% Wahrscheinlichkeit tragen können. In der Literatur wird die Prävalenz für eine pathogene *BRCA1/2*-Mutation bei Frauen mit einem Ovarialkarzinom bei 15-29%

[21][119][172][173][174][175] berichtet. In unserer Analyse lag die Prävalenz bei 23,3%.

In Bezug auf die anamnestischen Kriterien ist eindeutig, dass die Familienanamnese und das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose mit der Prävalenz der *BRCA1/2*-Mutation korrelieren. Verschiedene Studien zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit einer pathogenen *BRCA1/2*-Mutation für eine Patientin mit einem Ovarialkarzinom, dessen Angehörigen ebenfalls an einem Ovarial- und/oder Mammakarzinom erkrankt sind, bei 32-81% liegt [21][153][176][177]. Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Arbeit ebenfalls zeigen: die Wahrscheinlichkeit für eine *BRCA1/2*-Mutation steigt mit höherem Erblichkeits-Checklisten-Score (17,2% bei CLS 3, 66,7% bei CLS ≥ 7). Das bedeutet, je mehr Angehörige einer Familie an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom erkrankt sind und/oder je jünger das Ersterkrankungsalter ist, desto wahrscheinlicher liegt eine pathogene *BRCA1/2*-Mutation vor. Zu bedenken ist allerdings, dass ein Großteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine „negative familiäre“ Anamnese aufweisen. Sowohl in der AGO-TR1-Studie [21] (57%) als auch in unserer Analyse (41%) hatten Patientinnen ein singuläres Ovarialkarzinom. Dennoch beträgt die Rate an *BRCA1/2*-Mutationen 11,4% (AGO-TR1-Studie) und 10,8% (unsere Analyse) und lag damit jeweils über die zur Testung geforderte 10%-Marke. Weitere Arbeitsgruppen zeigten ebenfalls, dass die Prävalenz für eine pathogene *BRCA1/2*-Mutation bei unselektierten Ovarialkarzinom-Patientinnen trotz negativer Familienanamnese >10% beträgt und daher die alleinige Bewertung auf Basis der anamnestischen Angaben nicht verlässlich ist [118][178][179][180].

Verschiedene Schwächen anamnestischer Angaben, wie z.B. Ungewissheit über die exakte Diagnose [154], Tabuisierung von Erkrankungen oder kein ausreichender Kontakt zur eigenen Familie (z.B. durch Adoption) erschweren zudem eine objektive Erfassung.

Die potentiellen detrimentalen Auswirkungen einer nicht erkannten *BRCA*-Mutationsträgerschaft betreffen nicht nur die Patientin selbst, sondern auch im ungünstigsten Fall ihre Angehörigen.

Die Patientin akut betreffend, wäre der Nachteil, dass bei Unkenntnis des *BRCA*-Status möglicherweise ihre Erstlinien-Therapie nicht optimal konzipiert wäre. In diesem Zusammenhang tritt der therapeutische Erfolg der PARP-(Poly-ADP-Ribose-

Polymerase)-Inhibitoren bei Ovarialkarzinom-Patientinnen in den Vordergrund, der zunächst eindrucksvoll an Patientinnen mit einem Rezidiv gezeigt wurde [110][181][109]. Aktuell sind auch bereits in der primären Behandlung die PARP-Inhibitoren getestet worden und konnten - insbesondere für Patientinnen mit High-grade epithelalem Ovarialkarzinom und einer *BRCA1/2*-Mutation - einen signifikanten und klinisch relevanten Benefit zeigen [111][112][113][114]. In Deutschland besteht daher auf Basis der SOLO-1-Studie die Option für eine Erhaltungstherapie mit Olaparib nach Abschluss der platin-haltigen Erstlinientherapie (Stand Juni 2020) [23][115]. Konsekutiv sollte eine *BRCA*-Testung integraler Bestandteil für alle Patientinnen bei Erstdiagnose sein, da die individuelle Therapie hiervon abhängt.

Unabhängig hiervon ist ein weiterer essentieller Aspekt, dass durch die Testung der Ovarialkarzinom-Patientinnen und der Detektion einer bisher in dieser Familie unbekannten pathogenen *BRCA*-Mutation die Option aufkommt, dass Familienangehörige prädiktiv getestet werden können. Gesunde Mutationsträgerinnen hätten somit die Option auf Früherkennungsuntersuchungen (intensivierte Frühkennung Mammakarzinom) und/oder präventive prophylaktische Operationen (Adnexe und/oder Mamma) [23][32][77].

Zusammenfassend wird daher die genetische Testung und Identifizierung des *BRCA*-Status bei Frauen mit einem Ovarialkarzinom uneingeschränkt von den führenden internationalen Leitlinien [81][156] empfohlen, um Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom die bestmögliche und eine auf sie abgestimmte Systemtherapie zur Verfügung stellen zu können [111][112][113][114].

Der Stellenwert einer simultanen Panel-Testung wird weltweit kontrovers diskutiert [156]. Mit dem technologischen Fortschritt der Next-Generation-Sequenzierung (NGS) stellt eine simultane Testung mehrerer Gene weder zeitlich noch kostentechnisch eine Hürde mehr dar [156]. Verschiedene Arbeiten zeigten, dass unabhängig von den *BRCA*-Mutationen, in etwa 4,6-5,5% weitere Mutationen in anderen Genen detektiert werden können [21][156][182][183]. In unserem Kollektiv sind in der Kohorte der Patientinnen, die eine Paneltestung erhielt, in 5,5% der Fälle zusätzliche pathogene Genmutationen detektiert worden. Die Erkenntnis über weitere Genmutationen ist aktuell in der Erstlinienbehandlung noch nicht dringend therapierelevant, dennoch ist dieses Wissen bedeutsam aus folgenden Aspekten:

a) Wissensgenerierung über Biologie und Verhalten dieser Malignomerkrankung,

- b) Option zur Identifizierung von Familienangehörigen, die die Mutation (autosomal-dominanter Erbgang) vererbt bekommen haben und einem deutlich höheren Malignomrisiko entgegenstehen bzw. Früherkennungsoptionen nutzen könnten,
- c) potentielle agnostische/individualisierte Therapieansätze (z.B. Food and Drug Administrations und (FDA)-Zulassung für Immuntherapie bei Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität) [156].

5.2. Relevante klinische Aspekte in der Therapie von Ovarialkarzinom-Patientinnen mit und ohne *BRCA*-Mutation

Eine Reihe klinisch signifikanter Unterschiede zwischen Ovarialkarzinom-Patientinnen mit und ohne *BRCA*-Mutation wurden bereits vielfach in der Literatur beschrieben und bestätigt. Diese beziehen sich insbesondere auf Faktoren wie z.B. auf das Alter bei Erstdiagnose, den histologischen Subtyp und das Gesamtüberleben.

BRCA-Mutationsträgerinnen erkranken tendenziell früher als nicht-Mutationsträgerinnen [21][118][127][184], dies konnten wir in unserer Analyse bestätigen: Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation waren im Median mit 55 Jahren um vier Jahre jünger als Nicht-Mutationsträgerinnen. Betrachtet man dies jedoch differenzierter, so ist erkennbar, dass die Altersdifferenz durch das frühere Erkranken der *BRCA1*- (Median 52 Jahre) und nicht durch die *BRCA2*-Merkmalsträgerinnen (Median 60 Jahre) getriggert war, eine Erkenntnis, die durch andere Arbeitsgruppen ebenfalls beschrieben wurde [118][119][185][186].

Der Großteil unserer *BRCA*-Mutationsträgerinnen wies einen High-grade serösen Histotyp auf (*gBRCA1* 98,9%, *gBRCA2* 97,5%). In nur zwei Fällen konnten wir eine *BRCA*-Mutation mit einer anderen histologischen Entität nachweisen (je eine Patientin mit High-grade endometrioid Karzinom und Karzinomsarkom). Die Assoziation zwischen dem histologischen Subtyp und der Prävalenz einer *BRCA*-Mutation ist bereits vorbeschrieben [120][180][187][188], vielmehr führte sie zu der Diskussion, ob bei Ovarialkarzinom-Patientinnen mit einem anderen histologischen Subtyp in Anbetracht der niedrigen Prävalenz einer *BRCA*-Mutation auf eine genetische Testung verzichtet werden sollte. Die Mutationsprävalenz schwankt definitiv in Abhängigkeit vom histologischen Typ, mit einer deutlichen Häufung bei Patientinnen mit High-grade serösem Karzinom. Nichtsdestotrotz zeigten Harter et al. [21] und weitere Arbeitsgruppen [189][190], dass auch bei anderen histologischen Entitäten die Prävalenz einer *BRCA*-Mutation >10% liegt. Repräsentativ lag in der AGO-TR1 Studie insgesamt die Prävalenz von *BRCA1/2*-Mutationen in der Gruppe der Patientinnen mit anderem histologischen Subtypen bei 10,2%. Die Prävalenzen in den einzelnen Subtypen betrugen in der AGO-TR-Studie: High-grade endometrioid 13,0%, low-grade endometrioid 14,3% und low-grade serös 5,6% [21]. Etwas

kontrovers sind die internationalen Empfehlungen in dieser Fragestellung aufgestellt: Während die S3- [23] und die ASCO-Leitlinie [156] zu einer genetischen Testung unabhängig von den klinischen Variablen raten, empfehlen dagegen die ESMO und ESGO eine genetische Testung lediglich bei Patientinnen, die kein muzinöses Ovarialkarzinom haben [81].

Einen signifikanten Unterschied zwischen dem FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnten wir bei Genmutationsträgerinnen im Vergleich zu Nicht-Merkmalsträgerinnen feststellen (FIGO III/IV: 92,2% vs. 82,5%, $p=0,03$). In der Literatur lässt sich das anhand unterschiedlicher Studien bestätigen. Bolton et al. führten eine retrospektive Studie mit 3879 Patientinnen durch. Die Daten ergaben sich aus 26 Beobachtungsstudien. Von den Studienteilnehmerinnen hatten 909 Frauen eine *BRCA1*- und 304 eine *BRCA2*-Mutation. Bezüglich des Stadiums bei Erstdiagnose konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation im Vergleich zu Nicht-Merkmalsträgerinnen signifikant ein höheres Stadium (FIGO III/IV) nachzuweisen war [119]. Auch Alsop et al. [118] publizierten signifikante Ergebnisse anhand einer Fall-Kontroll-Studie mit 1001 Patientinnen. Die Patientinnen mit Ovarialkarzinom und pathogener *BRCA1/2*-Mutation wiesen ebenfalls ein fortgeschritteneres Stadium bei Erstdiagnose auf als Patientinnen ohne Mutation.

5.3. Prognostische Faktoren in der Therapie des Ovarialkarzinoms unter differenzierter Betrachtung des *BRCA*-Status

In der Behandlung des Ovarialkarzinoms wurden mehrere intrinsische und extrinsische Prognosefaktoren identifiziert und etabliert. Mit fortschreitenden technologischen Möglichkeiten werden neue Biomarker identifiziert, deren prognostische Wertigkeit stets im Kontext mit bisher bekannten konventionellen Parametern bewertet werden sollten. In diesem Zusammenhang haben wir in unseren Analysen bewährte Prognoseparameter in uni- und multivariaten Analysen zusammen mit dem *BRCA*-Status erneut überprüft. Dabei ist es relevant zu differenzieren, für welchen Aspekt ein Parameter prognostisch ist. Im klinischen Fokus bei der Ovarialkarzinom-Therapie stehen insbesondere prädiktive und prognostische Marker für die Vorhersage der Operabilität und Resektabilität, die OP-assoziierte Morbidität und Mortalität und schließlich Marker, die eine Aussage über das Überleben der Patientinnen liefern. Etablierte Prognoseparameter sind neben dem Alter bei Erstdiagnose, der histologische Subtyp, das Tumorstadium und vor allem der postoperative Tumorrest.

Die Operabilität und Resektabilität beim Ovarialkarzinom werden bestimmt durch vorgegebene und nicht änderbare Rahmenbedingungen (z.B. Alter, Tumorausbreitung, histologischer Typ, Aszitesmenge), aber auch durch Bedingungen, die optimierbar sind (fachliche Expertise des Operators, ggf. Zeitpunkt der Operation). In Bezug auf nicht oder kaum änderbarer Faktoren zeigten verschiedene Arbeitsgruppen, dass beispielsweise ein höheres Alter [116][117][191], ein schlechterer ECOG [191] und die Komorbidität [192] mit einem schlechteren Progressionsfreien Überleben (PFS) bzw. Gesamtüberleben (OS) in Zusammenhang stehen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass diese Faktoren und der ASA-Score mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für eine Komplettresektion [193][194] assoziiert sind. Die Erklärung liegt vermutlich darin, dass mit zunehmendem Alter die hiermit in Korrelation stehenden Parameter wie ASA (*American Society of Anesthesiologists*), ECOG und Charlson-Komorbidität eine eher zugrundeliegende Fragilität des Patienten anzeigen. Es kann auch eher davon ausgegangen werden, dass aufgrund der Interkorrelation von hohem Alter und Fragilitätsparametern es erklärbar ist, dass potentiell häufiger bei älteren und gebrechlichen Patientinnen eine makroskopische Komplettresektion nicht gelingt. Sowohl Harter et al. [193] als auch

Zang et al. [195] betrachten die Aszitesmenge als prädiktiven Vorhersagewert für die operativ mögliche Resektabilität

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich insbesondere mit der Frage beschäftigt, welche Möglichkeiten zur Vorhersage der postoperativen Morbidität und Mortalität nach primärer Debulking-Operation konstruiert werden könnten, um insbesondere Patientinnen zu identifizieren, die einem potentiell höheren OP-Risiko unterliegen und daher von dem primär operativen Ansatz möglicherweise nicht profitieren. Zum einen wurden verschiedene Einzelfaktoren identifiziert, die signifikant mit dem postoperativen Risiko für Morbidität bzw. Mortalität assoziiert sind. Hierzu zählen das Alter [125][196][197], der ASA-Score [125][197], der altersadjustierte Charlson-Komorbiditäts-Index (ACCI) [198] bzw. der Charlson-Komorbidität-Index (CCI) [196], das FIGO IV-Stadium [125][196][197], eine prä-operative Hypalbuminämie [125][197], die Menge des intraoperativen Blutverlustes [197], die operative Zeitdauer [197], der Surgical Complexity Score [125][199] und die durchgeführten Darmresektionen [199].

In unserer Arbeit waren folgende Faktoren in der univariaten Untersuchung prognostisch für die postoperative Morbidität und Mortalität: der altersadjustierte Charlson-Komorbiditäts-Index ≥ 4 (ACCI) ($p=0,042$), das FIGO-Stadium ($p=0,017$), der intraoperative Blutverlust ($>500\text{ml}$) ($p=0,042$), die Operationsdauer ($>360\text{ min}$) ($p<0,001$) und die Durchführung einer Dickdarm- ($p<0,001$) bzw. Dünndarmoperation ($p=0,001$). Davon stellten sich folgende Parameter nach multivariater Analyse als unabhängig dar: der altersadjustierte Charlson-Komorbiditäts-Index ≥ 4 (ACCI) ($p=0,022$), die längere Operationsdauer von $>360\text{ min}$. ($p=0,004$) und die Durchführung einer Dickdarm- ($p=0,034$) bzw. Dünndarmresektion ($p=0,014$). Der *BRCA*-Status war in keiner Analyse prädiktiv für die postoperative Morbidität und Mortalität.

Zum anderen wurden Prädiktionsmodelle/Algorithmen entworfen, um besonders fragile Patientengruppen durch Kumulation von verschiedenen Einzelparametern zu definieren [196][200][201][202]. Eine aktuelle Publikation hierzu wurde von der Mayo-Arbeitsgruppe [200] veröffentlicht. Hier konnten die Autoren zeigen, dass durch den Ausschluss von Patientinnen, die entweder ein niedriges Albumin vorwiesen, älter als 80 Jahre waren oder ein Alter von 75-79 Jahren mit Zusatzkriterien (ECOG >1 /ASA

3-4, FIGO IV oder hoher Surgical Complexity Score) hatten, eine signifikante Reduktion der 90-Tage Mortalität erreicht werden konnte [200]. Allen Modellen liegt zugrunde, dass auf Basis einer retrospektiven Betrachtung die Analysen erstellt wurden und eine prospektive Validierung noch aussteht. Im Rahmen der randomisierten multizentrischen Studie zur primären radikalen Operation vs. Intervall-Debulking-Operation bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit Erweiterung zur Evaluation von Fragilität und Lebensqualität (AGO Ovar 19 Studie) wurden im prospektiven Ansatz Faktoren evaluiert. Die Daten sind bisher noch nicht publiziert.

Die gesamte Diskussion zur Etablierung robuster prädiktiver Faktoren zur Vorhersage einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach primärer Debulking-OP ist unter anderem deshalb bedeutend, da für fragile Patientinnen möglicherweise der alternative Weg über eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-OP sinnvoller sein könnte. Studien konnten zeigen, dass das Risiko für eine postoperative Komplikation nach Intervall-OP geringer ausfällt [203][204][205][206]. In unserer Arbeit konnten wir keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Komplikationsrate bei Patientinnen mit Primär-OP oder Intervall-OP erkennen (18,1% vs. 14,5%; $p=0,382$). Der optimale Zeitpunkt einer Debulking-Operation beim fortgeschrittenen OC wird kontrovers diskutiert. Zwei große randomisierte Studien (EORTC/CHORUS) [89][90] zeigten keinen signifikanten Unterschied auf zwischen der Primär-Debulking-Operation gefolgt von Systemtherapie versus neoadjuvanter Therapie mit anschließender Intervall-Debulking und postoperativer Komplettierung der Systemtherapie. Dennoch gibt es Metaanalysen, die nachweisen, dass Patientinnen, die mit einer neoadjuvanten Therapie/Intervall-Debulking behandelt wurden, signifikant schlechter überlebten [207][208]. Unsere Arbeit konnte ebenfalls zeigen, dass die Primäre-Debulking-Therapie dem Intervall-Debulking-Vorgehen bezüglich des Gesamt- und des Progressionsfreien Überlebens sowohl in der univariaten (PFS: 28 vs. 19 Monate, $p<0,001$; OS: 63 vs. 46 Monate, $p<0,001$) als auch in der multivariaten Analyse signifikant überlegen war. Die aktuellen Ergebnisse der TRUST-Studie liegen zum Vergleich hierfür noch nicht vor (Stand Juni 2020).

Weitere prognostisch relevante Faktoren für das Überleben von EOC-Patientinnen sind der histologische Subtyp [209][210][211][212][213][214][215], die Aszitesmenge [136][137][138][139], das FIGO-Stadium [86][125] und insbesondere der

verbleibende Tumorrest nach Operation [82][84][85][86][87][88][127][129][130][131][132][133][134][135].

Der häufigste Histotyp des Ovarialkarzinoms ist das High-grade seröse Karzinom [216]. Zhou et al. [209] zeigten an einem Patientenkollektiv von 5953 Patientinnen, dass Frauen, die einen muzinösen (HR 3,292, 95%-KI(2,701-4,011); $p < 0,001$) oder einen klarzelligen Histotyp aufwiesen (HR 1,820, 95%-KI(1,546-2,141); $p < 0,001$) ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben hatten [209]. Dies konnte auch von anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden [210][211][212][213][214], insbesondere auch von Peres et al., die diesen Zusammenhang unabhängig vom Tumorstadium bestätigten [215].

Auch das Vorliegen von größeren Aszitesmengen im fortgeschrittenen Stadium wurde als prognostisch ungünstiger Parameter für das Gesamtüberleben evaluiert. [136][137][138][139]. Allerdings bestehen auch Uneinigkeiten darüber [217][218], inwieweit Aszites alleine ausschlaggebend ist und daher des Öfteren in multivariaten Analysen nicht mehr als weiterhin prognostisch relevanter Parameter gesehen wird. Auch in unserer Studie zeigte sich die Aszitesmenge ($>500\text{ml}$) lediglich in der univariaten Untersuchung als prognostisch bedeutsam für das PFS ($p=0,002$) und das OS ($p=0,011$). Möglicherweise ist Aszites lediglich ein Indikator für höhere Tumorlast und reduzierten Ernährungszustand der Patientin, wodurch in der Konsequenz eine grundsätzliche Limitation für Operabilität und Resektabilität entsteht.

Vergleichbar mit anderen malignen Tumoren konnte auch beim Ovarialkarzinom eine reziproke Relevanz für das Überleben mit steigendem Tumorstadium belegt werden [86][125]. Da das Ovarialkarzinom zum Großteil im FIGO-Stadium III-IV detektiert wird, haben wir unsere Analysen hierauf fokussiert. Auch in unserer Untersuchung zu den prognostischen Faktoren konnte für das Gesamt- und das Progressionsfreie Überleben gezeigt werden, dass das FIGO IV-Stadium einen besonderen Stellenwert einnimmt und mit einer schlechteren Prognose sowohl in der univariaten (PFS: 22 vs. 32 Monate, $p < 0,001$; OS: 48 vs. 71 Monate; $p < 0,001$), als auch in der multivariaten Untersuchung assoziiert ist. Dennoch ist auch innerhalb dieser Gruppe ein prognostischer Sprung beschrieben. Der Stellenwert, den eine makroskopische Komplettresektion bei FIGO IV-Patientinnen einnimmt, wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen gezeigt [82][84][85][86][87][88][127][129][130][131][132][133][134]

[135]. Ataseven et al. [129] untersuchten ein Kollektiv mit 326 Patientinnen. Die Studie ergab, dass selbst im FIGO IV-Stadium Patientinnen signifikant länger nach makroskopischer Komplettresektion überlebten als Patientinnen mit postoperativen Residualtumor [129]. In unserer Arbeit erwies sich der postoperative Residualtumor in den FIGO-Stadien III/IV ebenfalls als unabhängig prognostischer Faktor in der multivariaten Analyse.

Nun betrachten wir den Zusammenhang einer *BRCA*-Mutation mit dem Überleben von OC Patientinnen. Der Stellenwert des *BRCA*-Status wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Vereinzelt konnte gezeigt werden, dass eine pathogene *BRCA1/2-Mutation* mit einem signifikant längeren PFS assoziiert ist [118][120][121][188]. Verglichen dazu konnte bezüglich des OS anhand einer Vielzahl von Studien belegt werden, dass eine pathogene *BRCA1/2-Mutation* signifikant mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht [117][118][119][219][188][220][221][222][223][224]. So untersuchten Alsop et al [118] anhand von 1001 Patientinnen unter anderem das Überleben bei *BRCA1/2*-pathogenen Patientinnen durch eine Fall-Kontroll-Studie. Mithilfe multivariater Analysen stellte sich der *BRCA1/2-Mutationsstatus* als unabhängig prognostischer Faktor dar. Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation wiesen mit 21 (*BRCA1*) und 19 (*BRCA2*) Monaten ein signifikant besseres PFS im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgerinnen auf. Gleiches zeigte sich für das OS. Hier betrug das mediane Überleben bei Frauen mit einer *BRCA1-Mutation* 69 Monaten, bei Frauen mit einer *BRCA2-Mutation* 55 Monate und bei Nicht-Mutationsträgerinnen 48 Monate.

In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass das PFS der Patientinnen mit einer *BRCA1/2-Mutation* im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgerinnen im Median um 10 Monate (33 vs. 23 Monate) länger war; dieser Parameter blieb in der uni- und multivariaten Analyse im Kontext mit anderen prognostischen Parametern konstant signifikant. Für das OS, welches für *BRCA1/2-Mutationsträgerinnen* im Median bei 80 Monaten lag (Vergleich Nicht-Mutationsträgerinnen 56 Monate), konnte zwar in der univariaten, aber nicht in der multivariaten Auswertung die prognostische Relevanz des *BRCA*-Status gezeigt werden. Gründe dafür könnten eine zu geringe Fallzahl bzw. eine zu kurze Nachbeobachtungszeit sein. Zudem wurden unsere Patientinnen in einer neueren Ära der Systemtherapie betreut, die seit ca. 2016 auch bei Patientinnen ohne *BRCA*-Mutation eine Systemtherapie mit PARP-Inhibitoren beim

platinsensitiven Rezidiv integrierte. Diese könnte Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der Patientinnen gehabt haben.

Verschiedene Arbeitsgruppen evaluierten innerhalb der Mutationsträgerinnen inwieweit sich die Prognose mit der Art der Mutation verändert. Huang et al [225] führten eine Metaanalyse durch und werteten letztlich 33 Studien mit insgesamt 7745 Patientinnen aus, die primär an einem Ovarialkarzinom bzw. an einem Rezidiv hauptsächlich des fortgeschrittenen Stadiums (80% FIGO III/IV) erkrankt waren. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer *BRCA1*-Mutation signifikant ein verbessertes OS, allerdings kein verlängertes PFS hatten. Im Patientenkollektiv mit einer *BRCA2*-Mutation konnte weder für das OS noch für das PFS eine signifikante Veränderung detektiert werden [225]. Im Gegensatz dazu berichten jedoch andere Studien in umgekehrter Form von einem signifikanten Überlebensvorteil bei Patientinnen mit einer *BRCA2*-Mutation, welcher sich wiederum bei *BRCA1*-Patientinnen nicht zeigen ließ [184][226] bzw. welcher mit einer geringeren Hazard Ratio für das Gesamtüberleben bei den Patientinnen mit *BRCA2*-Mutation ausgeprägter war als bei den *BRCA1*-Patientinnen [220]. Eine Hypothese, weshalb *BRCA2*-Mutationsträgerinnen ein besseres Überleben aufweisen könnten, besteht darin, dass diese Tumore signifikant mehr homologe Rekombinationsdefizite aufweisen als Tumore mit einer *BRCA1*-Mutation und deswegen besser auf eine platin-haltige Chemotherapie ansprechen würden [227]. In unserer Studie konnten wir keinen Überlebensvorteil für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen erkennen. In Bezug auf das PFS wiesen sowohl *BRCA1*- als auch *BRCA2*-Mutationsträgerinnen mit 33 und 29 Monaten ein signifikant besseres Überleben auf als Nicht-Mutationsträgerinnen (23 Monate). Im medianen Gesamtüberleben zeigten sogar Patientinnen mit einer *BRCA1*-Mutation mit 80 Monaten ein signifikant besseres Überleben als Frauen mit einer *BRCA2*-Mutation (67 Monate) oder Nicht-Mutationsträgerinnen (56 Monate).

Interessant und daher auch klinisch relevant ist die Beobachtung, dass der scheinbar günstigere Überlebensvorteil von *BRCA*-Mutationsträgerinnen sich über einen längeren Beobachtungszeitraum nicht mehr bestätigt [228][229][230]. Candido-dos - Reis et al. [228] führten eine Studie mit einer Gesamtkohorte von 6556 Ovarialkarzinom-Patientinnen mit bekannten *BRCA1/2*-Status durch. Die Analyse ergab, dass der anfangs vorhandene Überlebensvorteil der Patientinnen mit

BRCA1/2-Mutation nach einer Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren nicht mehr zu verzeichnen war. Die Gesamtüberlebens-Rate betrug letztlich bei den Nicht-Merkmalsträgerinnen 30%, bei den Frauen mit *BRCA1*-Mutation 25% und bei den Frauen einer *BRCA2*-Mutation 35% [228]. Auch Kotsopoulos et al. [229] beschrieben dieses Phänomen. Es wurden 1421 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom untersucht, von denen 109 (7,7%) eine *BRCA1*-Mutation und 68 (4,8%) eine *BRCA2*-Mutation aufwiesen. Nach zehn jähriger Nachbeobachtung zeigten die Autoren, dass von der Gesamtkohorte 57% der *BRCA1*-Trägerinnen, 69% der *BRCA2*-Trägerinnen und 43% der Nicht-Mutationsträgerinnen verstorben waren. Daraus folgte, dass der initiale Überlebensvorteil der *BRCA1/2*-Mutation sich nicht auf das Langzeitüberleben übertragen ließ. In der Gruppe der Patientinnen mit fortgeschrittenem Karzinom (FOGO III/IV; n=893) zeigte sich ein ähnliches Bild: während 54% der Nicht-Mutationsträgerinnen nach 10 Jahren noch lebten, waren es nur 35% in der Gruppe der *BRCA1/2*-Trägerinnen. Ferner analysierten die Autoren den Einfluss des postoperativen Tumorrestes und des *BRCA*-Status auf das Gesamtüberleben. Hier konnten sie eindeutig belegen, dass lediglich der postoperative Residualtumor der stärkste Prognosefaktor war, unabhängig vom *BRCA*-Status [229]. Dies konnte auch in der Studie von Alsop et al. [118] durch uni- und multivariante Untersuchungen festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass in der *BRCA1/2*-Kohorte letztlich das Überleben signifikant vom Resttumor nach Erstoperation abhängig war und ein prognostisch unabhängiger Faktor für Patientinnen mit pathogener *BRCA1/2*-Mutation darstellte. Die Patientinnen ohne operativen Resttumor lebten im Median 35 Monate bzw. 49 Monate länger als die Frauen mit einem Residualtumor ≤ 1 cm bzw. > 1 cm (82 vs. 47 vs. 33 Monate) [118].

Auch in unserer Arbeit konnten wir den Stellenwert des postoperativen Tumorrestes auf das PFS und OS sowohl in der univariaten, wie auch in der multivariaten Analyse eindeutig erkennen. Somit decken sich unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen von Candido-dos-Reis et al. [228], Kotsopoulos et al. [229] und Alsop et al. [118] und bekräftigen, dass eine operative Komplettresektion unabhängig vom *BRCA1/2*-Status bei allen Patientinnen anzustreben ist.

Diese Erkenntnis wurde auch in der prospektiven randomisierten SOLO-1 Studie gezeigt [111]. Darin wurden ausschließlich Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Mutation und durchgeführter platin-haltiger Erstlinientherapie einer Erhaltungstherapie mit

Placebo oder dem PARP-Inhibitor Olaparib randomisiert [111]. Die Studie belegte den therapeutischen Vorteil durch die Hinzunahme von Olaparib (PFS 49,8 vs. 13,8 Monate). In der Subgruppenauswertung nach dem Tumorrest zeigte sich, dass das Überleben von Patientinnen in der Erhaltungstherapie mit Olaparib deutlich besser ausfiel, wenn eine komplette Tumoresektion erzielt worden war (3-Jahres-PFS: ohne Tumorrest 65 Monate vs. mit Tumorrest 48 Monate) [231]. Eine ähnliche Analyse der PAOLA-Studie wurde kürzlich auf dem Society for Gynecologic Oncology-Jahreskongress 2020 von Grimm et al. [232] vorgestellt. In der PAOLA-Studie wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem High-grade Ovarialkarzinom unabhängig von ihren *BRCA*-Status nach Ende ihrer platin-haltigen Chemotherapie in der First-Line entweder der alleinigen Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, oder einer Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Olaparib randomisiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil im PFS, wenn die zusätzliche Erhaltungstherapie mit Olaparib kombiniert wurde. Grimm et al. [232] konnten nun zeigen, dass das mediane PFS bei Patientinnen mit Olaparib, die sowohl nach primärer Debulking-Operation (39 vs. 18 Monate), als auch nach Intervall-Debulking (22 vs. 19 Monate) eine Komplettresektion erhalten, deutlich besser ausfiel als bei Frauen mit einem postoperativen Tumorrest.

In diesem Kontext ist konsequenterweise auch zu diskutieren, inwiefern möglicherweise der *BRCA*-Status das postoperative Outcome bzw. die Komplettresektion beeinflusst. Hyman et al. [127] zeigten anhand einer retrospektiven Analyse mit 367 Patientinnen, dass es keine Korrelation zwischen dem *BRCA1/2*-Mutationsstatus und dem nach Erstoperation verbliebenen Residualtumor gibt. Auch andere Studien bestätigten dieses Ergebnis [221][233][219][234]. In unserer Studie hatte der *BRCA*-Status ebenfalls keinen Einfluss auf die Komplettresektionsrate (*BRCA1/2*-positiv und *BRCA*-negativ: 76,4% vs. 71,2%, $p=0,265$).

Wie bereits eingangs diskutiert ist das Alter bei Erstdiagnose ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben. Die Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation in unserer Studie erkrankten im Median mit 55 Jahren und waren somit im Schnitt vier Jahre jünger als die Patientinnen ohne *BRCA*-Mutation. Auch in der Literatur wird dies beschrieben [21][118][127][184]. Ein berechtigter Ansatz wäre es, die Hypothese aufzustellen, dass der vermeintlich verbesserte Überlebensvorteil der

BRCA-mutierten Patientinnen am Erkrankungsalter liegt, da beispielsweise die *BRCA1*-mutierten Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt im Median acht Jahre jünger waren (52 vs. 60 Jahre). Dem widerspricht allerdings die Tatsache, dass in unserer Studie die Frauen mit einer *BRCA2*-Mutation und die Frauen ohne Genmutation zum Diagnosezeitpunkt im Median 60 Jahre alt waren. Dennoch stellte sich eine *BRCA2*-Mutation bezüglich des PFS als prognostisch unabhängiger Faktor dar, sodass das Alter allein nicht ausreicht um diesen Vorteil zu begründen.

Die onkologische Eigenanamnese der Patientinnen hat seinerseits auch potentiellen Einfluss auf das Überleben von Patientinnen. In einer älteren Studie haben McGuire et al. [235] anhand einer Patientenkohorte von 25637 Frauen untersucht, inwiefern Patientinnen mit einem Mammakarzinom als Ersterkrankung gegenüber jenen ohne Mammakarzinom einen Überlebensvorteil aufweisen. Es konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen mit Mammakarzinom signifikant länger gelebt haben als die andere Patientengruppe. Die Patientinnen wurden nicht genetisch untersucht [235].. Es wurde jedoch postuliert, dass etwa 88% der Patientinnen, die an einem Mamma- und an einem Ovarialkarzinom erkranken, eine *BRCA1*-Mutation aufweisen [236]. Zahlreiche Studien haben, wie bereits beschrieben, gezeigt, dass bei *BRCA*-Merkmalsträgerinnen gegenüber Nicht-Merkmalträgerinnen ein signifikant längeres Gesamt- [117][118][119][219][188][220][221][222][223][224] und ein verbessertes Progressionsfreies Überleben [118][120][121][188] zu verzeichnen ist. Hypothesengenerierend wäre daher die Überlegung, ob somit indirekt der Mammakarzinom-Erkrankung eine andere Tumorbilogie zugrunde liegt (z.B. signifikant häufiger *BRCA*-Mutation) als bei Frauen ohne weiterer Tumoranamnese. In unserer Arbeit hatten insgesamt 9% der genetisch getesteten Frauen ein Mammakarzinom in Ihrer Vorgeschichte; dabei war die Rate bei *BRCA1/2*-Wildtyp 7,7%, bei *BRCA1*-mutierten Frauen 14,9% und bei *BRCA2*-positiven Trägerinnen 10%. Für das PFS konnten auch wir zeigen, dass sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse Frauen mit einer Mammakarzinomanamnese ein signifikant besseres PFS hatten im Vergleich zu Frauen ohne weiterer onkologischer Erkrankung (medianes PFS 53 Monate vs. 26 Monate). Diese Beobachtung übertrug sich jedoch nicht auf das OS. Hier konnte kein Unterschied im Überleben für Frauen mit Mammakarzinom gezeigt werden.

Des Weiteren wird in der Literatur bereits beschrieben, dass eine *BRCA1/2*-Mutation vermehrt mit einer viszeralen Metastasierung einhergeht [188][237]. Wir haben in unserem Kollektiv indirekt durch die erforderlichen OP-Prozeduren versucht zu evaluieren, ob dies zutrifft. Hierbei konnten wir keinerlei Unterschiede in der Rate an Splenektomieraten (40,2% vs. 36,6%, $p=0,483$), Leberresektionsraten (18,9% vs. 16,9%, $p=0,605$), Darmresektionsraten (58,3% vs. 60,2%, $p=0,708$) und dem Peritonealen Cancer Index (medianer PCI: 12 vs. 13, $p=0,512$) zwischen den Patientinnen mit bzw. ohne *BRCA*-Mutation feststellen. Somit sehen wir in unserem Kollektiv keinen Hinweis, dass die OP-Prozeduren sich in den Kollektiven unterscheiden. Leider haben wir keine Erhebung darüber, wie sich das Rezidivmuster zwischen *BRCA*-Mutationsträgerinnen und Nicht-Trägerinnen im Falle der Progression gezeigt hat.

In diesem Kontext muss unsere Studie auch kritisch beurteilt werden. Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, kann dies zu einem Selektionsbias führen. Aus diesem Grund wurden alle Patientinnen, die in diesem Zeitraum in unserer Klinik behandelt wurden, eingeschlossen. Außerdem führten wir zusätzliche Sensitivitätsanalysen durch, um eine Verzerrung weitestgehend zu vermeiden. Vor allem aber beruhen die klinischen und histopathologischen Daten auf unserer prospektiv geführten Datenbank, welche wiederum eine Stärke unserer Untersuchung darstellt. Diesbezüglich ist vor allem zu erwähnen, dass es sich bei unserer gynäkologischen Klinik um ein hochspezialisiertes Ovarialkarzinom-Zentrum handelt und gerade die operativen Daten einem hohen Leistungsstandart entsprechen.

Insbesondere ist eine weitere Stärke unserer Arbeit die hohe Fallzahl der Patientinnen mit singulärem Ovarialkarzinom und genetischer Keimbahntestung. Dadurch konnte uns eine statisch adäquate Bestimmung der *BRCA1/2*-Mutations-Prävalenz dieser Subgruppe ermöglicht werden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der Dissertation haben wir uns zum einen mit der Prävalenz der pathogenen *BRCA1/2*-Mutation im Zusammenhang mit dem deutschen Erblichkeits-Checkliste-Score auseinandergesetzt. Zum anderen haben wir klinische und histopathologische Eigenschaften von Patientinnen mit und ohne *BRCA*-Mutation verglichen und bezüglich der operativen Morbidität/Mortalität und des Progressionsfreien- und Gesamtüberlebens in Korrelation zueinander gebracht.

Anhand der Untersuchung der Prävalenz pathogener *BRCA*-Mutationen konnten wir auch bei Patientinnen mit einem singulären Ovarialkarzinom feststellen, dass in 10,8% der Fälle eine Mutation vorliegt und somit eine allgemeine genetische Beratung und Testung unabhängig von der familiären Anamnese erfolgen muss.

Wir verglichen die klinischen und histopathologischen Parameter bei Patientinnen mit und ohne *BRCA*-Mutation und konnten, wie zahlreiche andere Arbeitsgruppen, bestätigen, dass Merkmalsträgerinnen öfters an einem High-grade serösen Karzinom erkranken und signifikant häufiger bei Erstdiagnose ein FIGO IV-Stadium haben als Nicht-Merkmalsträgerinnen.

Weiterhin untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der postoperativen Morbidität bzw. Mortalität und klinischen Faktoren. Dabei konnten wir bekräftigen, dass der altersadjustierte Charlson-Komorbiditäts-Index ≥ 4 (ACCI), die Operationsdauer (>360 min) und die Durchführung einer Darmresektion signifikante Risikofaktoren für eine postoperative Morbidität bzw. Mortalität darstellen.

In der Analyse des Überlebens versuchten wir Vorhersagewerte anhand klinischer Faktoren zu bestimmen, insbesondere anhand des *BRCA*-Status. Wir konnten darstellen, dass mit einem schlechteren Progressionsfreien Überleben die Intervall-Operation, das FIGO IV-Stadium, eine weitere Tumorerkrankung in der Vorgeschichte sowie ein postoperativer Resttumor verbunden war. Als unabhängiger prognostischer Parameter stellte sich das Erkranken an einem Mammakarzinom heraus. In der Analyse des Gesamtüberlebens zeigten sich das Intervall-Debulking, das FIGO IV-Stadium und der postoperativ verbliebene Tumorrest als unabhängig ungünstige Prognose-Parameter.

Der *BRCA*-Mutationsstatus war mit einem verbesserten Progressionsfreien Überleben verbunden und manifestierte sich als unabhängiger Vorhersagewert. Für das Gesamtüberleben war der Status nur in der univariaten Untersuchung von prognostischer Bedeutung.

Schließlich zeigte sich der postoperative Tumorrest auch bei Merkmalsträgerinnen als prognostisch stärkster Parameter. Somit konnten wir unabhängig von allen bereits durchgeführten Studien bestätigen, dass das Ziel einer jeden Ovarialkarzinom-Operation die maximale Tumorresektion sein sollte.

7. Literaturverzeichnis

1. Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Checkliste zur Risikoerfassung. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/checkliste-zur-risikoerfassung/>. Accessed 5 Feb 2020.
2. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland | 2015/2016.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review 1975-2016. based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. Accessed 5 Jan 2020.
4. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93:937–44.
5. HEINTZ APM, ODICINO F, MAISONNEUVE P, QUINN MA, BENEDET JL, CREASMAN WT, et al. Carcinoma of the Ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95:S161-S192. doi:10.1016/S0020-7292(06)60033-7.
6. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*. 2004;291:2705–12. doi:10.1001/jama.291.22.2705.
7. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. 2000;89:2068–75. doi:10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2068::AID-CNCR6>3.0.CO;2-Z.
8. Pignata S. Ovarian cancer in the elderly. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004;49:77–86. doi:10.1016/S1040-8428(03)00100-8.
9. Gajjar K, Ogden G, Mujahid MI, Razvi K. Symptoms and risk factors of ovarian cancer: a survey in primary care. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:754197. doi:10.5402/2012/754197.
10. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med*. 2012;9:e1001200. doi:10.1371/journal.pmed.1001200.
11. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794–8. doi:10.1056/NEJMSr1606602.
12. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93:20–31. doi:10.1111/aogs.12255.
13. Dogan S, Agic A, Eilers W, Finas D, Diedrich K, Hornung D. Endometriose und Malignomrisiko. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2006;66:739–44. doi:10.1055/s-2006-924178.
14. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian

- cancer: a pooled analysis of case–control studies. *The Lancet Oncology*. 2012;13:385–94. doi:10.1016/S1470-2045(11)70404-1.
15. Pinkerton JV, Aguirre FS, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728–53. doi:10.1097/GME.0000000000000921.
 16. Peri-and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S-3 Level,AWMF Registry No. 015-062,October 2018). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>.
 17. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet*. 2015;385:1835–42. doi:10.1016/S0140-6736(14)61687-1.
 18. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17:55–67. doi:10.1093/humupd/dmq030.
 19. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril*. 2014;102:192-198.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.03.041.
 20. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*. 2008;371:303–14. doi:10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
 21. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marmé F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS ONE*. 2017;12:e0186043. doi:10.1371/journal.pone.0186043.
 22. Kuiper RP, Vissers LELM, Venkatachalam R, Bodmer D, Hoenselaar E, Goossens M, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat*. 2011;32:407–14. doi:10.1002/humu.21446.
 23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0,2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>,
 24. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66–71. doi:10.1126/science.7545954.
 25. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789–92. doi:10.1038/378789a0.
 26. Bertwistle D, Swift S, J Marston N, E Jackson L, Crossland S, R Crompton M, et al. Nuclear location and cell cycle regulation of The BRCA2 protein. *Cancer research*. 1998;57:5485–8.
 27. Cipollini G, Tommasi S, Paradiso A, Aretini P, Bonatti F, Brunetti I, et al. Genetic alterations in hereditary breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15 Suppl 1:I7-I13. doi:10.1093/annonc/mdh651.

28. Henderson BR. The BRCA1 Breast Cancer Suppressor: Regulation of Transport, Dynamics, and Function at Multiple Subcellular Locations. *Scientifica* (Cairo). 2012;2012:796808. doi:10.6064/2012/796808.
29. Andrews L, Mutch DG. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:31–48. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.10.017.
30. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1117–30.
31. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25:1329–33. doi:10.1200/JCO.2006.09.1066.
32. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:323–30. doi:10.3238/arztebl.2011.0323.
33. Casaubon JT, Regan J-P. *StatPearls: BRCA 1 and 2*. Treasure Island (FL); 2019.
34. Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Erhöhtes Risiko für Brustkrebs und Eierstockkrebs durch Vererbung. 13.01.2020. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/vererbung/>.
35. Levy-Lahad E, Plon SE. Cancer. A risky business--assessing breast cancer risk. *Science*. 2003;302:574–5. doi:10.1126/science.1091465.
36. *Molekularmedizinische Grundlagen von nicht-hereditären Tumorerkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002.
37. Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68:820–3.
38. La Chapelle A de. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2005;4:233–7. doi:10.1007/s10689-004-5811-3.
39. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:5783–8. doi:10.1200/JCO.2008.17.5950.
40. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305:2304–10. doi:10.1001/jama.2011.743.
41. Kohlmann W, Gruber SB. *GeneReviews®: Lynch Syndrome*. Seattle (WA); 1993-2020, updated 2018 Apr 12.
42. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Bray T, Cannon JA, Cooper G, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:1010–30. doi:10.6004/jnccn.2016.0108.
43. South CD, Hampel H, Comeras I, Westman JA, Frankel WL, La Chapelle A de. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:277–81. doi:10.1093/jnci/djm291.

44. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:722–31. doi:10.1038/ejhg.2008.212.
45. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:321–45. doi:10.1146/annurev.genom.9.081307.164339.
46. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2010;42:410–4. doi:10.1038/ng.569.
47. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43:879 EP -. doi:10.1038/ng.893.
48. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, Xicola RMM, Ramsay E, Hughes D, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* 2012;44:475 EP -. doi:10.1038/ng.2224.
49. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol.* 2015;33:2901–7. doi:10.1200/JCO.2015.61.2408.
50. Reh WA, Nairn RS, Lowery MP, Vasquez KM. The homologous recombination protein RAD51D protects the genome from large deletions. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:1835–47. doi:10.1093/nar/gkw1204.
51. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Jonasdottir A, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43:1104–7. doi:10.1038/ng.955.
52. Wickramanayake A, Wickramanyake A, Bernier G, Pennil C, Casadei S, Agnew KJ, et al. Loss of function germline mutations in RAD51D in women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2012;127:552–5. doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.009.
53. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015. doi:10.1093/jnci/djv214.
54. Easton DF, Lesueur F, Decker B, Michailidou K, Li J, Allen J, et al. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *Journal of Medical Genetics.* 2016;53:298. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103529.
55. Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Konsensusempfehlung zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse und Risikobewertung und daraus abgeleitete klinische Empfehlungen bei Vorliegen einer pathogenen Mutation in den „Core“-Genen des TruRisk® Panels (Stand Mai 2017). <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>. Accessed 6 Jan 2019.
56. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:2501–9. doi:10.1200/JCO.19.00363.

57. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305:2295–303. doi:10.1001/jama.2011.766.
58. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:945–56. doi:10.1016/S0140-6736(15)01224-6.
59. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *The Lancet Oncology*. 2009;10:327–40. doi:10.1016/S1470-2045(09)70026-9.
60. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening—Current status, future directions☆. *Gynecol Oncol*. 2014;132:490–5. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.030.
61. Menon U, Ryan A, Kalsi J, Gentry-Maharaj A, Dawnay A, Habib M, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol*. 2015;33:2062–71. doi:10.1200/JCO.2014.59.4945.
62. van Nagell JR, Miller RW, DeSimone CP, Ueland FR, Podzielinski I, Goodrich ST, et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1212–21. doi:10.1097/AOG.0b013e318238d030.
63. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:681–90. doi:10.1002/uog.5365.
64. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, van Holsbeke C, Vergote I, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:9–20. doi:10.1002/uog.12323.
65. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44:503–14. doi:10.1002/uog.13437.
66. Timmerman D, van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:226–34. doi:10.1002/uog.7636.
67. Bischof P. What do we know about the origin of CA 125? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;49:93–8.
68. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*. 1989;4:1–12. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a136832.

69. Miralles C, Orea M, Espaa P, Provencio M, Snchez A, Cantos B, et al. Cancer Antigen 125 Associated With Multiple Benign and Malignant Pathologies. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:150–4. doi:10.1245/ASO.2003.05.015.
70. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:229–44. doi:10.1007/978-94-017-7215-0_14.
71. Geyer H, Kleine W. Tumormarker bei gynäkologischen Erkrankungen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1987;47:168–72. doi:10.1055/s-2008-1035801.
72. Devarbhavi H, Kaese D, Williams AW, Rakela J, Klee GG, Kamath PS. Cancer antigen 125 in patients with chronic liver disease. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:538–41. doi:10.4065/77.6.538.
73. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*. 2010;116:389–94. doi:10.1016/j.ygyno.2009.10.059.
74. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Meeting. Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. [Place of publication not identified]: World Health Organization; 1999.
75. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46:2275–84. doi:10.1016/j.ejca.2010.04.018.
76. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, Webb PM. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer*. 2008;122:1598–603. doi:10.1002/ijc.23287.
77. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*. 2005;23:7491–6. doi:10.1200/JCO.2004.00.7138.
78. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017.
79. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015;26:87–9. doi:10.3802/jgo.2015.26.2.87.
80. Prat J. Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Cancer*. 2015;121:3452–4. doi:10.1002/cncr.29524.
81. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019;30:672–705. doi:10.1093/annonc/mdz062.

82. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121:615–9. doi:10.1016/j.ygyno.2011.02.014.
83. Grimm C, Harter P, Alesina PF, Prader S, Schneider S, Ataseven B, et al. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol*. 2017;146:498–503. doi:10.1016/j.ygyno.2017.06.007.
84. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:1248–59. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1248.
85. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009;114:26–31. doi:10.1016/j.ygyno.2009.03.018.
86. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115:1234–44. doi:10.1002/cncr.24149.
87. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poyner EA, Aghajanian C, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103:1083–90. doi:10.1016/j.ygyno.2006.06.028.
88. Kommoss S, Rochon J, Harter P, Heitz F, Grabowski JP, Ewald-Riegler N, et al. Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:279–86. doi:10.1245/s10434-009-0787-8.
89. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943–53. doi:10.1056/NEJMoa0908806.
90. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015;386:249–57. doi:10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
91. Mahner S, Trillsch F, Chi D, Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer revisited. *Ann Oncol*. 2016;27 Suppl 1:i30–i32. doi:10.1093/annonc/mdw092.
92. Chekerov R, Braicu I, Castillo-Tong DC, Richter R, Cadron I, Mahner S, et al. Outcome and clinical management of 275 patients with advanced ovarian cancer International Federation of Obstetrics and Gynecology II to IV inside the

- European Ovarian Cancer Translational Research Consortium-OVCAD. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:268–75. doi:10.1097/IGC.0b013e31827de6b9.
93. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:5500. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5500.
94. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *Gynecol Oncol*. 2003;95:113–25. doi:10.1093/jnci/95.2.113.
95. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD004706. doi:10.1002/14651858.CD004706.pub5.
96. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;334:1–6. doi:10.1056/NEJM199601043340101.
97. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:699–708. doi:10.1093/jnci/92.9.699.
98. Du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S-D, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1320–9.
99. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21:3194–200. doi:10.1200/JCO.2003.02.153.
100. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473–83. doi:10.1056/NEJMoa1104390.
101. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2484–96. doi:10.1056/NEJMoa1103799.
102. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17:78–89. doi:10.1016/S1470-2045(15)00366-6.
103. Vergote I, Hanker LC, Floquet A, Rau J, Kim J-W, Ortega Izquierdo E, et al. AGO-OVAR 16: A phase III study to evaluate the efficacy and safety of pazopanib (PZ) monotherapy versus placebo in women who have not progressed after first line chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube, or primary

- peritoneal cancer—Overall survival (OS) results. *J Clin Oncol.* 2018;36:5518. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5518.
- 104.F. Hoffmann-La Roche Ltd. Roche medicine Avastin receives EU approval for the treatment of women with newly diagnosed, advanced ovarian cancer.
- 105.Bookman MA, Okamoto A, Stuart G, Yanaihara N, Aoki D, Bacon M, et al. Harmonising clinical trials within the Gynecologic Cancer InterGroup: consensus and unmet needs from the Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2017;28:viii30-viii35. doi:10.1093/annonc/mdx449.
- 106.Harter P dBA, Hilpert F et al. . Therapy of ovarian cancer (OC) in Germany - Treatment characteristics and survival results of the QS OVAR.: 62 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG);. Berlin2018.
- 107.Marmé F, Harter P, Ataseven B. Medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms in der Primär- und Rezidivsituation. *Onkologe.* 2019;25:131–44. doi:10.1007/s00761-018-0511-z.
- 108.Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18:1274–84. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
- 109.Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:2154–64. doi:10.1056/NEJMoa1611310.
- 110.Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;390:1949–61. doi:10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
- 111.Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2495–505. doi:10.1056/NEJMoa1810858.
- 112.González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2391–402. doi:10.1056/NEJMoa1910962.
- 113.Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2416–28. doi:10.1056/NEJMoa1911361.
- 114.Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2403–15. doi:10.1056/NEJMoa1909707.
- 115.European Medicines Agency- Science Medicines Health. Lynparza (olaparib) An overview of Lynparza and why it is authorised in the EU, EMA/307848/2019 EMEA/H/C/003726.

- 116.Thigpen T, Brady MF, Omura GA, CREASMAN WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer*. 1993;71:606–14.
doi:10.1002/cncr.2820710218.
- 117.Ataseven B, Chiva LM, Harter P, Gonzalez-Martin A, Du Bois A. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. *Gynecol Oncol*. 2016;142:597–607. doi:10.1016/j.ygyno.2016.06.013.
- 118.Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:2654–63. doi:10.1200/JCO.2011.39.8545.
- 119.Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307:382–90.
doi:10.1001/jama.2012.20.
- 120.Hennessy BTJ, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3570–6. doi:10.1200/JCO.2009.27.2997.
- 121.Harter P, Johnson T, Berton-Rigaud D, Park S-Y, Friedlander M, Del Campo JM, et al. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. *Gynecol Oncol*. 2016;140:443–9.
doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.027.
- 122.Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649–55.
- 123.Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245–51. doi:10.1016/0895-4356(94)90129-5.
- 124.Ataseven B, Du Bois A, Reinthaller A, Traut A, Heitz F, Aust S, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol*. 2015;138:560–5. doi:10.1016/j.ygyno.2015.07.005.
- 125.Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2011;120:23–8.
doi:10.1016/j.ygyno.2010.09.010.
- 126.Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–13. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- 127.Hyman DM, Long KC, Tanner EJ, Grisham RN, Arnold AG, Bhatia J, et al. Outcomes of primary surgical cytoreduction in patients with BRCA-associated high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2012;126:224–8.
doi:10.1016/j.ygyno.2012.05.001.

128. Vergote IB, Wever I de. Primäre zytoreduktive Operation bei Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium. *Gynäkologe*. 1997;30:102–7. doi:10.1007/PL00003024.
129. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, Du Bois A. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol*. 2016;140:215–20. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.007.
130. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1642–8. doi:10.1245/s10434-010-0964-9.
131. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26:83–9. doi:10.1200/JCO.2007.13.1953.
132. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Analysis of factors impacting operability in stage IV ovarian cancer: rationale use of a triage system. *Gynecol Oncol*. 2007;105:84–9. doi:10.1016/j.ygyno.2006.10.055.
133. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1999;72:278–87. doi:10.1006/gyno.1998.5145.
134. Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol*. 1997;64:9–12. doi:10.1006/gyno.1996.4550.
135. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*. 2015;33:937–43. doi:10.1200/JCO.2014.56.3106.
136. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001;82:532–7. doi:10.1006/gyno.2001.6328.
137. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1998;69:103–8. doi:10.1006/gyno.1998.4955.
138. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991;9:1138–50. doi:10.1200/JCO.1991.9.7.1138.
139. Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1996;61:109–12. doi:10.1006/gyno.1996.0106.

- 140.Kiechle M, Schmutzler R. Epidemiologie, Genetik und Prävention des Ovarialkarzinoms. *Der Onkologe*; (2002).
- 141.Schmutzler R., Meindl A. Das hereditäre Mammakarzinom: Genetik, Prävention und Therapie. In Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. e.V. Kommission Mamma, Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of the Art 2011. W.Zuckschwerdt, München, 2011. 2011:S. 8.
- 142.Thomssen C., Wand D. Hereditärer Brustkrebs ONKOLOGE. 2012.
- 143.Schmutzler K, Löffler M, Jürgen W., Thomas S, Bruns J, Rath T. Familiärer Brust- und Eierstockkrebs: Von der Forschung zur Regelversorgung. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(50): A-3486 / B-2948 / C-2461. 2005.
- 144.Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1993;52:678–701.
- 145.Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1995;56:265–71.
- 146.Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1 mutations carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *The Lancet.* 1994;343:692–5. doi:10.1016/S0140-6736(94)91578-4.
- 147.Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62:676–89. doi:10.1086/301749.
- 148.Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2473–81. doi:10.1158/1078-0432.ccr-1029-3.
- 149.MammaMia. BRCA1/2-Genanalyse: Neue Einschlusskriterien. 12. Dezember 2016.
- 150.Mehnert K, Alt K, Zirn B, Wenzel M, Klein W, Hameister H, Freilinger P. Gen-Panel-Diagnostik Meilenstein in der Forschung – und in der Medizin genial_Ausgabe_14_2017. Gen.ial- Informationen aus der Humangenetik für Ärzte. 2017:3–7.
- 151.Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Molekulare Diagnostik-TruRisk Gen-Analyse.
- 152.Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Indikatoren für einen Gentest. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/gentest-einschlusskriterien/>. Accessed 14 Jan 2020.
- 153.Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer.* 2018;18:265. doi:10.1186/s12885-018-4029-y.

154. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA*. 2004;292:1480–9. doi:10.1001/jama.292.12.1480.
155. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2016;53:465. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103672.
156. Panagiotis A, Konstantinopoulos, Barbara Norquist, Christina Lacchetti, Deborah Armstrong, Rachel N. Grisham, Paul J. Goodfellow, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline.
157. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:9–20. doi:10.6004/jnccn.2017.0003.
158. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Gendiagnostikgesetz.
159. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*. 2000;83:1301–8. doi:10.1054/bjoc.2000.1407.
160. Antoniou AC, Pharoah PDP, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer*. 2002;86:76–83. doi:10.1038/sj.bjc.6600008.
161. Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BAJ, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet. Epidemiol*. 2000;18:173–90. doi:10.1002/(SICI)1098-2272(200002)18:2<173::AID-GEPI6>3.0.CO;2-R.
162. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:943–9. doi:10.1093/jnci/91.11.943.
163. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, Evans DG, Shenton A, Eeles R, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *Journal of Medical Genetics*. 2008;45:425–31. doi:10.1136/jmg.2007.056556.
164. Ashton-Prolla P, Giacomazzi J, Schmidt AV, Roth FL, Palmero EI, Kalakun L, et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. *BMC Cancer*. 2009;9:283. doi:10.1186/1471-2407-9-283.
165. Barcenas CH, Hosain GMM, Arun B, Zong J, Zhou X, Chen J, et al. Assessing BRCA carrier probabilities in extended families. *J Clin Oncol*. 2006;24:354–60. doi:10.1200/JCO.2005.02.2368.
166. Evans DGR, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, Amir E, et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *Journal of Medical Genetics*. 2004;41:474–80. doi:10.1136/jmg.2003.017996.

167. Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50:360–7. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101415.
168. Hoskins KF, Zwaagstra A, Ranz M. Validation of a tool for identifying women at high risk for hereditary breast cancer in population-based screening. *Cancer*. 2006;107:1769–76. doi:10.1002/cncr.22202.
169. Parmigiani G, Chen S, Iversen ES, Friebe TM, Finkelstein DM, Anton-Culver H, et al. Validity of models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. *Ann Intern Med*. 2007;147:441–50. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00002.
170. Rhiem K, Bücker-Nott H-J, Hellmich M, Fischer H, Ataseven B, Dittmer-Grabowski C, et al. Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort. *Breast J*. 2019;25:455–60. doi:10.1111/tbj.13257.
171. Teller P, Hoskins KF, Zwaagstra A, Stanislaw C, Iyengar R, Green VL, Gabram SGA. Validation of the pedigree assessment tool (PAT) in families with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:240–6. doi:10.1245/s10434-009-0697-9.
172. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24:777–83. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
173. Li A, Xie R, Zhi Q, Deng Y, Wu Y, Li W, et al. BRCA germline mutations in an unselected nationwide cohort of Chinese patients with ovarian cancer and healthy controls. *Gynecol Oncol*. 2018;151:145–52. doi:10.1016/j.ygyno.2018.07.024.
174. Bu H, Chen J, Li Q, Hou J, Wei Y, Yang X, et al. BRCA mutation frequency and clinical features of ovarian cancer patients: A report from a Chinese study group. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45:2267–74. doi:10.1111/jog.14090.
175. Wu X, Wu L, Kong B, Liu J, Yin R, Wen H, et al. The First Nationwide Multicenter Prevalence Study of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in Chinese Ovarian Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:1650–7. doi:10.1097/IGC.0000000000001065.
176. Ramus SJ, Harrington PA, Pye C, DiCioccio RA, Cox MJ, Garlinghouse-Jones K, et al. Contribution of BRCA1 and BRCA2 mutations to inherited ovarian cancer. *Hum Mutat*. 2007;28:1207–15. doi:10.1002/humu.20599.
177. Singer CF, Tan YY, Muhr D, Rappaport C, Gschwantler-Kaulich D, Grimm C, et al. Association between family history, mutation locations, and prevalence of BRCA1 or 2 mutations in ovarian cancer patients. *Cancer Med*. 2019;8:1875–81. doi:10.1002/cam4.2000.
178. Arts-de Jong M, Bock GH de, van Asperen CJ, Mourits MJE, Hullu JA de, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with

- epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;61:137–45. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.009.
179. Leeneer K de, Coene I, Crombez B, Simkens J, van den Broecke R, Bols A, et al. Prevalence of BRCA1/2 mutations in sporadic breast/ovarian cancer patients and identification of a novel de novo BRCA1 mutation in a patient diagnosed with late onset breast and ovarian cancer: implications for genetic testing. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132:87–95. doi:10.1007/s10549-011-1544-9.
180. Kwon JS, Tinker AV, Hanley GE, Pansegrau G, Sun S, Carey MS, Schrader I. BRCA mutation testing for first-degree relatives of women with high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;152:459–64. doi:10.1016/j.ygyno.2018.10.014.
181. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15:852–61. doi:10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
182. Kraus C, Hoyer J, Vasileiou G, Wunderle M, Lux MP, Fasching PA, et al. Gene panel sequencing in familial breast/ovarian cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than BRCA1/2. *Int J Cancer*. 2017;140:95–102. doi:10.1002/ijc.30428.
183. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:1460–8. doi:10.1200/JCO.2015.65.0747.
184. Hyman DM, Zhou Q, Iasonos A, Grisham RN, Arnold AG, Phillips MF, et al. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer. *Cancer*. 2012;118:3703–9. doi:10.1002/cncr.26655.
185. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, Rosen B, Huzarski T, Moller P, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol*. 2018;150:85–91. doi:10.1016/j.ygyno.2018.05.011.
186. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317:2402–16. doi:10.1001/jama.2017.7112.
187. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2016;60:49–58. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.005.
188. Ashour M, Ezzat Shafik H. Frequency of germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in ovarian cancer patients and their effect on treatment outcome. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6275–84. doi:10.2147/CMAR.S206817.
189. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2:482–90. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5495.

190. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20:764–75. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2287.
191. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3621–7. doi:10.1200/JCO.2006.10.2517.
192. Jiao Y-S, Gong T-T, Wang Y-L, Wu Q-J. Comorbidity and survival among women with ovarian cancer: evidence from prospective studies. *Sci Rep.* 2015;5:11720. doi:10.1038/srep11720.
193. Harter P, Du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1702–10. doi:10.1245/s10434-006-9058-0.
194. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134:455–61. doi:10.1016/j.ygyno.2014.07.002.
195. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q, Cai SM. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* 2000;75:24–30. doi:10.1002/1096-9098(200009)75:1<24::AID-JSO5>3.0.CO;2-L.
196. Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol.* 2011;118:537–47. doi:10.1097/AOG.0b013e31822a6d56.
197. Chi DS, Zivanovic O, Levinson KL, Kolev V, Huh J, Dottino J, et al. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2010;119:38–42. doi:10.1016/j.ygyno.2010.05.031.
198. Kahl A, Du Bois A, Harter P, Prader S, Schneider S, Heitz F, et al. Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3692–9. doi:10.1245/s10434-017-6079-9.
199. Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, et al. Multi-center evaluation of post-operative morbidity and mortality after optimal cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *PLoS ONE.* 2012;7:e39415. doi:10.1371/journal.pone.0039415.
200. Narasimhulu DM, Kumar A, Weaver AL, McGree ME, Langstraat CL, Cliby WA. Using an evidence-based triage algorithm to reduce 90-day mortality after primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;155:58–62. doi:10.1016/j.ygyno.2019.08.004.

201. Narasimhulu DM, Kumar A, Weaver AL, Langstraat CL, Cliby WA. Less guessing, more evidence in identifying patients least fit for cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: A triage algorithm to individualize surgical management. *Gynecol Oncol* 2020. doi:10.1016/j.ygyno.2020.03.024.
202. Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Gerestein CG, Eijkemans MJC, Burger CW, Kooi GS. Nomogram for 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37:63–8.
203. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European Journal of Cancer*. 2016;59:22–33. doi:10.1016/j.ejca.2016.01.017.
204. Ghirardi V, Moruzzi MC, Bizzarri N, Vargiu V, D'Indinosante M, Garganese G, et al. Minimal residual disease at primary debulking surgery versus complete tumor resection at interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A survival analysis. *Gynecol Oncol*. 2020;157:209–13. doi:10.1016/j.ygyno.2020.01.010.
205. Narasimhulu DM, Khoury-Collado F, Chi DS. Radical Surgery in Ovarian Cancer. *Current Oncology Reports*. 2015;17:16. doi:10.1007/s11912-015-0439-z.
206. Yang L, Zhang B, Xing G, Du J, Yang B, Yuan Q, Yang Y. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome. *PLoS ONE*. 2017;12:e0186725. doi:10.1371/journal.pone.0186725.
207. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1666–73. doi:10.1245/s10434-015-5051-9.
208. Lv X, Cui S, Zhang X'a, Ren C. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2020;31:e12. doi:10.3802/jgo.2020.31.e12.
209. Zhou J, Wu S-G, Wang J, Sun J-Y, He Z-Y, Jin X, Zhang W-W. The Effect of Histological Subtypes on Outcomes of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:577. doi:10.3389/fonc.2018.00577.
210. Akahira JI, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H, et al. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2001;81:398–403. doi:10.1006/gy.2001.6172.
211. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 2008;109:370–6. doi:10.1016/j.ygyno.2008.02.006.
212. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Swart AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV

- epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:945–52. doi:10.1111/IGC.0b013e3181dd0110.
213. Makar AP, Baekelandt M, Tropé CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1995;56:175–80. doi:10.1006/gyno.1995.1027.
214. Schiavone MB, Herzog TJ, Lewin SN, Deutsch I, Sun X, Burke WM, Wright JD. Natural history and outcome of mucinous carcinoma of the ovary. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205:480.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2011.06.049.
215. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111:60–8. doi:10.1093/jnci/djy071.
216. Buttmann-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Onkologie*. 2019;25:92–8. doi:10.1007/s00761-018-0507-8.
217. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Dursun P, Firat P, Bozdog G, et al. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:68–75. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00777.x.
218. Sorbe B, Frankendal B. Prognostic importance of ascites in ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1983;62:415–8. doi:10.3109/00016348309154212.
219. Kim SI, Lee M, Kim HS, Chung HH, Kim J-W, Park NH, Song Y-S. Effect of BRCA mutational status on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2019;12:40. doi:10.1186/s13048-019-0511-7.
220. Sun C, Li N, Ding D, Weng D, Meng L, Chen G, Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e95285. doi:10.1371/journal.pone.0095285.
221. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283:2260–5. doi:10.1001/jama.283.17.2260.
222. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003;97:2187–95. doi:10.1002/cncr.11310.
223. Pharoah PD, Easton DF, Stockton DL, Gayther S, Ponder BA. Survival in familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) Familial Ovarian Cancer Study Group. *Cancer research*. 1999;59:868–71.
224. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med*. 1996;335:1413–6. doi:10.1056/NEJM199611073351901.

225. Huang Y-W. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9380. doi:10.1097/MD.00000000000009380.
226. Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, Zhang W. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA*. 2011;306:1557–65. doi:10.1001/jama.2011.1456.
227. Davies AA, Masson J-Y, McIlwraith MJ, Stasiak AZ, Stasiak A, Venkitaraman AR, West SC. Role of BRCA2 in Control of the RAD51 Recombination and DNA Repair Protein. *Molecular Cell*. 2001;7:273–82. doi:10.1016/S1097-2765(01)00175-7.
228. Candido-dos-Reis FJ, Song H, Goode EL, Cunningham JM, Fridley BL, Larson MC, et al. Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:652–7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2497.
229. Kotsopoulos J, Rosen B, Fan I, Moody J, McLaughlin JR, Risch H, et al. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol*. 2016;140:42–7. doi:10.1016/j.ygyno.2015.11.009.
230. McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, Pal T, Fan I, Shaw PA, et al. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:141–8. doi:10.1093/jnci/djs494.
231. Mathews CA, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:5541. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5541.
232. Grimm C, Cropet C, Ray-Coquard I. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial. SGO 2020. <https://sgo.confex.com/sgo/2020/meetingapp.cgi/Paper/16928>. Accessed 19 May 2020.
233. Biglia N, Sgandurra P, Bounous VE, Maggiorotto F, Piva E, Pivetta E, et al. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:639. doi:10.3332/ecancer.2016.639.
234. Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L, Górski B, Szenajch J, Szarlej-Wcisło K, Szczylik C. Clinical features and outcomes of germline mutation BRCA1-linked versus sporadic ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016;14:1. doi:10.1186/s13053-015-0044-z.
235. McGuire V, Whittemore AS, Norris R, Oakley-Girvan I. Survival in epithelial ovarian cancer patients with prior breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2000;152:528–32. doi:10.1093/aje/152.6.528.

236. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol.* 1998;16:2417–25. doi:10.1200/JCO.1998.16.7.2417.
237. Gourley C, Michie CO, Roxburgh P, Yap TA, Harden S, Paul J, et al. Increased incidence of visceral metastases in scottish patients with BRCA1/2-defective ovarian cancer: an extension of the ovarian BRCAness phenotype. *J Clin Oncol.* 2010;28:2505–11. doi:10.1200/JCO.2009.25.1082.

8. Abkürzungsverzeichnis

AGO.....	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AGO Ovar 3.....	<i>A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer</i>
AGO OVAR 11.....	<i>Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer, NCT00483782, (International Collaborative Ovarian Neoplasm(ICON) 7)</i>
AGO OVAR 12.....	<i>LUME-Ovar 1: Nintedanib (BIBF 1120) or Placebo in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in First Line Treatment of Ovarian Cancer, NCT01015118</i>
AGO Ovar 16.....	<i>Efficacy and Safety of Pazopanib Monotherapy After First Line Chemotherapy in Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, NCT00866697</i>
AGO-TR1.....	<i>Prevalence of BRCA in Patients With Ovarian Cancer (BRCA-Screening), NCT02222883</i>
ACCI.....	<i>Altersadjustierter Charlson Komorbiditäts-Index</i>
AD.....	<i>Abdomen</i>
Bev.....	<i>Bevacizumab</i>
BRCA1.....	<i>Breast Cancer 1, early-onset</i>
BRCA2.....	<i>Breast Cancer 2, early-onset</i>
BRCT.....	<i>BRCA1-C-Terminal</i>
BRIP1.....	<i>BRCA1-interacting protein 1</i>
CA-125.....	<i>Cancer-Antigen 125</i>

CHORUS.....	<i>Council Chemotherapy Or Upfront Surgery, Timing of Surgery and Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer NCT00075712</i>
CLS.....	<i>Erblichkeits-Checklisten-Score</i>
CT.....	<i>Computertomographie</i>
DNA.....	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
ED.....	<i>Erstdiagnose</i>
ECOG.....	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EOC.....	<i>Epitheliales Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer, Chemotherapy Plus Surgery in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer, NCT00003636</i>
ESMO.....	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESGO.....	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
FDA.....	<i>Food and Drug Administrations</i>
FIGO.....	<i>Fédération Internationale de Gynécologie d'Obstétrique</i>
gBRCA1/2-Mut.....	<i>BRCA1/2-Keimbahnmutation/Merkmalsträger</i>
gBRCA1/2-WT.....	<i>BRCA1/2-Wildtyp/Nicht-Merkmalsträger</i>
GenDG.....	<i>Gendiagnostikgesetz</i>
GOG.....	<i>Gynecologic Oncology Group</i>
GOG-111.....	<i>Cytophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV in ovarian cancer</i>
GOG-158.....	<i>Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer</i>

GOG-218.....	<i>Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumabin Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer, NCT00262847</i>
HBOC.....	<i>Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome</i>
HGSC.....	<i>High-grade seröses Karzinom (High-Grade Serous Carcinoma)</i>
HNPCC.....	<i>Hereditäres Nonpolypöses Kolorektales Karzinom</i>
HR.....	<i>Hazard Ratio</i>
HRD.....	<i>Homologous Recombination Deficiency</i>
IARC.....	<i>International Agency on Cancer Research Klassifikation</i>
ICON.....	<i>International Collaborative Ovarian Neoplasm</i>
IOTA.....	<i>International Ovarian Tumor Analysis</i>
LGSC.....	<i>low-grade seröses Karzinom (Low-Grade Serous Carcinoma)</i>
LION.....	<i>Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms, NCT00712218</i>
LK- Met.....	<i>Lymphknotenmetastasen</i>
HNPCC.....	<i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma Syndrome</i>
KI.....	<i>Konfidenz Intervall</i>
M.....	<i>Mittelwert</i>
Met.....	<i>Metastase</i>
MLPA.....	<i>Multiplexen ligationsabhängigen Sondenamplifikation</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NGS.....	<i>Next Generation Sequencing</i>
OC.....	<i>Ovarialkarzinom</i>
OP.....	<i>Operation</i>
OS.....	<i>Overall Survival, Gesamtüberleben</i>
OV10.....	<i>Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian</i>
PAOLA.....	<i>Platine, Avastin and OLAparib in 1st Line (PAOLA-1), NCT02477644</i>
PET.....	<i>Positronenemissionstomographie</i>
PFS.....	<i>Progression Free Survival, Progressionsfreies Überleben</i>

PlaB.....	Placebo
PRIMA.....	<i>A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy, NCT02655016</i>
Ref.....	Referenz
SD.....	Standartabweichung
SIR.....	Standard Incidence Ratio
SOLO1.....	<i>Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. (SOLO-1), NCT018449863</i>
TNM.....	Classification of Malignant Tumors
TRUST.....	<i>Trial on Radical Upfront Surgical Therapy, NCT02828618</i>
UICC.....	Union internationale contre le cancer
VELIA.....	<i>Veliparib With Carboplatin and Paclitaxel and as Continuation Maintenance Therapy in Subjects With Newly Diagnosed Stage III or IV, High-grade Serous, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (VELIA), NCT02470585</i>
VeP.....	Veliparib

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Das Erkrankungsrisiko an einem Endometrium- bzw. Ovarialkarzinom zu erkranken in Abhängigkeit der betroffenen Genmutation [40][41][42][43].....	10
Tabelle 2 Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines EOCs laut Deutschem Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs [55], verglichen zu den Ergebnissen von Domchek et al. [56]	11
Tabelle 3 Die diagnostischen Untersuchungsmethoden und deren Sensitivität bzw. Spezifität [73].....	13
Tabelle 4 TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumore von Ovar, Tube und Peritoneum [78][79][80].....	14
Tabelle 5 VEGF-Antikörper Studien (Phase III) in der Primärtherapie [100][101][102][103].....	19
Tabelle 6 Daten zu den verschiedenen PARP-Studien [111][112][113][114].....	21
Tabelle 7: ECOG-Performance Status [122].....	23
Tabelle 8 ACCI [123]	24
Tabelle 9 CDC [126]	24
Tabelle 10 Medianes Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit zum FIGO Stadium bei Erstdiagnose und von der operativ durchgeführten maximalen Zytoreduktion [86].....	25
Tabelle 11 Übersicht über die TruRisk®-Genpanel [151]	28
Tabelle 12 Einteilung der Patientinnen anhand des Erblichkeits-Checklisten-Score und anhand des Nachweises einer <i>BRCA1/2</i> -Mutation in der Kohorte n=545	40

Tabelle 13 Die Prävalenz pathogener Mutationen in Relation zum Erblichkeits-Checkliste-Score in der TruRisk®Panel-Kohorte (n=453)	42
Tabelle 14 Patientencharakteristik der Gesamtkohorte und der Gruppen mit <i>BRCA</i> -unbekannten und mit <i>BRCA</i> -bekannten Status	44
Tabelle 15 Klinische Charakteristik der auf <i>BRCA</i> getesteten Kohorten	47
Tabelle 16 Übersicht über die FIGO III/IV-Kohorte mit serösem High-grade Tumor und Debulking-OP	49
Tabelle 17 Univariate und multivariate Untersuchung anhand klinischer Faktoren für schwere postoperative Komplikationen	51
Tabelle 18 Prognostische Faktoren für das Progressionsfreie Überleben anhand univariater und multivariater Analysen.....	54
Tabelle 19 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben anhand univariater und multivariater Analysen	57
Tabelle 20 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei TR=0 anhand univariater und multivariater Analysen.....	59
Tabelle 21 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei TR>0 anhand univariater und multivariaten Analysen	61

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Testkriterien des Dt. Konsortiums [152][21][153]	30
Abbildung 2 Checkliste zur Ermittlung des familiären Risikos [1]	35
Abbildung 3 Übersicht über die Gesamtkohorte	38
Abbildung 4 Übersicht über die Gesamtkohorte und die einzelnen Gruppen	39
Abbildung 5 Die Prävalenz pathogener <i>BRCA1/2</i> Mutationen in Relation zum Erblichkeits-Checkliste-Scorewert (CLS) innerhalb der gesamten genetisch getesteten Kohorte (n=545) in %	41
Abbildung 6 Die Prävalenz pathogener Mutationen in Relation zum Erblichkeits-Checkliste-Score in der TruRisk®Panel-Kohorte (n=453) in %	42
Abbildung 7 Übersicht über die Gesamtkohorte und die einzelnen Gruppen	45
Abbildung 8 Progressionsfreie Überleben der Patientinnen mit vs. ohne <i>BRCA1/2</i> -Mutation in % in Abhängigkeit zur Zeit (in Monaten)	55
Abbildung 9 Gesamtüberleben in % der Patientinnen mit vs. ohne <i>BRCA1/2</i> -Mutation in Abhängigkeit zur Zeit (in Monaten)	58
Abbildung 10 Gesamtüberleben in % der TR=0 Patientinnen mit vs. ohne <i>BRCA1/2</i> -Mutation in Abhängigkeit von der Zeit (in Monaten)	60
Abbildung 11 Gesamtüberleben in % der TR>0 Patientinnen mit vs. ohne <i>BRCA1/2</i> -Mutation in Abhängigkeit zur Zeit (in Monaten)	62

11. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich herzlichst für die Überlassung des Themas und für die exzellente Betreuung bei Frau PD Dr. med. Beyhan Ataseven bedanken. Allein durch ihre hervorragende Unterstützung war mir die Anfertigung und die Fertigstellung dieser Arbeit überhaupt erst möglich.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois, Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner, Herrn Traut, Frau Unnasch, Frau Heller und allen weiteren Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Ambulanz und des Studienzentrums der Klinik für Gynäkologie und Onkologie der Kliniken Essen-Mitte.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, vor allem bei meinem Verlobten, Alex, meiner Mutter und meinem Bruder, die mich sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus unterstützt haben. Ebenso bin ich meinen Freunden dankbar, die mir zur Seite gestanden haben, insbesondere Martina Sczegan.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ban, geb. Tripon, Denise Angela

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

BRCA-Mutation beim epithelialen Ovarialkarzinom: Prävalenz und prognostische Bedeutung

selbstständig angefertigt habe, außer den angegebenen Hilfsmittel keine weiteren verwendet habe und jegliches Wissen, das vollkommen oder nahezu aus dem Schriftgut wiedergegeben worden ist, auch als solches gekennzeichnet und angegeben habe.

Ferner erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Art bislang eingereicht worden ist, um einen akademischen Grad zu erlangen.

Leverkusen, den 03.10.2021

Denise Angela Ban, geb. Tripon